AUS DER ABTEILUNG FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE
DES EPPENDORFER KRANKENHAUSES.
(Oberarzt Dr. MUCH.)

DIE OPSONINREAKTION.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER MEDIZIN,
CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT LEIPZIG

VORGELEGT

VON

JOHANNES ZEISSLER
AUS WECHSELBURG.

HAMBURG und LEIPZIG
VERLAG VON LEOPOLD VOSS.
1909.

AUS DER ABTEILUNG FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE
DES EPPENDORFER KRANKENHAUSES.
(Oberarzt Dr. MUCH.)

DIE OPSONINREAKTION.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER MEDIZIN,
CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT LEIPZIG

VORGELEGT

VON

JOHANNES ZEISSLER
AUS WECHSELBURG.

HAMBURG und LEIPZIG
VERLAG VON LEOPOLD VOSS.
1909.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig, 19. Mai 1909.

Referent: Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Marchand.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546812_0015

Übersicht.

a) Der Beweis für die keimtötende Wirkung der Phagozytose fehlt.

I. Das Verhalten der einzelnen Bakterienarten gegenüber den verschiedenen Blutbestandteilen, und die Wirkung der Phagozytose auf die verschiedenen Bakterienarten.

b) Milzbrand.
c) Streptokokken.
d) Pneumokokken.
e) Typhus.
f) Bact. coli.
g) Staphylokokken.
h) Tuberkelbazillen.
i) Paratyphus.
k) Cholera.
l) Gonokokken.
m) Zusammenfassung.
n) Das Verhältnis zwischen den leukozytären und den humoralen Bakteriozidinen.

II. Die bakterizide und die opsonische Serumwirkung.

Die Faktoren, von denen die keimtötende und die phagozytosebefördernde Wirkung des Serums abhängt.

o) Die Art und die Virulenz der Bakterien.
p) Die Infektion bzw. Immunisierung.
q) Die Aktivität der Leukozyten.
r) Der Komplementgehalt.
s) Zusammenfassende Gegenüberstellung der Momente, die für die keimtötende und die phagozytosebefördernde Serumwirkung von Bedeutung sind.
t) Das Verhältnis der phagozytosebefördernden zur keimtötenden Serumwirkung.

III. Die Bedeutung der opsonischen Serumwirkung.
u) Der Wert der Phagozytose als Abwehrmittel des Organismus gegen die Bakterien.
v) Die Bedeutung des opsonischen Index.
IV. Die Bewährung der Opsoninbestimmung in der Praxis.
w) Technische Bemerkungen.
x) Die Spezifität der Reaktion mit Berücksichtigung etwaiger Komplementschwankungen.
y) Gruppenreaktionen.
z) Beispiele für den praktischen Wert der Opsoninreaktion als Diagnostikum.
aa) Ergebnis der praktischen Erfahrungen.
bb) Die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit.
Literaturverzeichnis.

I.

a) Wright hat den Opsoningehalt eines Serums in Parallele gesetzt zu dem Grade der Immunisierung bzw. der Heilung des betreffenden Individuums.

Diese Bewertung des opsonischen Index eines Serums scheint mir erst dann berechtigt, wenn feststeht, daß die Phagozytose, wenn nicht das alleinige, so doch das wichtigste Abwehrmittel des Organismus im Kampfe gegen die Bakterien ist.

Über den Wert der Phagozytose für die Bekämpfung der pathogenen Mikroorganismen liegt eine große Reihe von Beobachtungen vor. Trotz einiger Widersprüche in den Resultaten, zu denen die verschiedenen Autoren bei der Untersuchung über die Bedeutung der Phagozytose für die Keimvernichtung gelangten, steht heute fest, daß die verschiedenen Bakterien- und Kokkenarten sich gegenüber der Einwirkung der Phagozyten ganz verschieden verhalten, und daß auch die Leukozyten der verschiedenen Tierspezies gegenüber dem gleichen Mikroorganismus verschiedene Wirkung zeigen. Es ist ferner für eine Reihe von Bakterien bzw. Kokken erwiesen, daß es zu ihrer Abtötung nicht erst der Aufnahme in einen Leukozyten bedarf, daß sie vielmehr auch außerhalb der weißen Blutkörperchen durch deren Sekrete abgetötet oder aufgelöst werden. Der einwandfreie Nachweis einer Keimvernichtung nur durch Phagozytose, ohne[1] „leukozytäre Bakteriozidie“ ist bisher nicht erbracht worden.

[1] Much, Immunität und Immunitätsreaktionen. Sechs Vorlesungen usw. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. IX. Hft. 1. S. 4.

Hierzu äußert sich v. Baumgarten[1]: „Wright scheint es als erwiesen anzusehen, daß von Phagozyten aufgenommene Bakterien von diesen auch vernichtet werden; Neufeld dagegen sucht den Vernichtungsprozeß der phagozytierten Bakterien durch direkte mikroskopische Beobachtung darzutun". v. Baumgarten hält diese Beweisführung in diesem Falle für recht zweifelhaft und fährt fort: „Ein einigermaßen sicherer Beweis für eine erst durch die Phagozyten zustande gekommene Bakterienabtötung wäre wohl nur dadurch zu erbringen, wenn gezeigt werden könnte, daß die in einer bestimmten Versuchsprobe gegebene Anzahl wachstumsfähiger Keime durch die Einwirkung des Serums allein nicht verringert wird wohl aber durch die Einwirkung von Serum und gewaschenen Leukozyten." Bei diesbezüglichen Versuchen v. Baumgartens (Buchners Verfahren mit Plattenaussaat) stellte sich „in keinem Falle, trotz mehr oder minder reichlicher Phagozytose in allen Fällen, eine keimtötende Wirkung der Phagozyten heraus" . . . „nicht selten wurde die bakterizide Serumwirkung durch das Hinzukommen der Phagozyten erheblich abgeschwächt". Die Versuche sind mit Serum vom Menschen, Kaninchen, Rind und Taube, den entsprechenden Leukozyten und mit Staphylokokken, Milzbrand- und Tuberkelbazillen angestellt worden.

Aber selbst wenn bei dieser von v. Baumgarten gewählten Versuchsanordnung (Einsaat von wachstumsfähigen Bakterien in ein Gemisch von Serum und gewaschenen Leukozyten) eine Keimabtötung erfolgt wäre, so wäre damit noch nicht erwiesen, daß die Bakterien durch die Aufnahme in die Phagozyten getötet wurden. Aus Versuchen von Much und mir, die weiter unten genauer besprochen werden, geht vielmehr hervor, daß im eben genannten Falle die Abtötung der Keime ebensowohl, vielleicht ausschließlich, durch die in die umgebende Flüssigkeit (das Serum) abgesonderten Produkte der Leukozyten erfolgt sein könnte.

b) Für die Bekämpfung der Milzbrandinfektion kommt nach den bisherigen Untersuchungen die Phagozytose kaum in Betracht. Die oben angeführten Untersuchungen v. Baumgartens[2] ergaben, daß die keimtötende Wirkung des Serums von Mensch, Rind, Taube und Kaninchen durch Zusatz der entsprechenden Leukozyten nicht verstärkt, sondern erheblich abgeschwächt wurde.

Im Gegensatz hierzu fand Petterson[3], daß die Milzbrandbazillen nicht durch Serum abgetötet werden, sondern durch Leukozytenextrakte. „Erst wenn die Leukozyten zugrunde gegangen sind, ihre

---

[1] v. Baumgarten, Über Hämolysine, Bakteriolysine und Opsonine. *Münch. med. Wochenschr.* 14. Juli 1908. Nr. 28. S. 1474—75.

[2] *Münch. med. Wochenschr.* 14. Juli 1908. Nr. 28. S. 1474—75.

[3] Petterson. *Zentralblatt f. Bakteriologie.* 1907. Bd. 45. S. 242.

Endolysine", wie Petterson die auf die Milzbrandbazillen stark bakterizid wirkenden Leukozytenstoffe nennt, „in die Flüssigkeit abgegeben haben, wirkt auch diese Flüssigkeit keimtötend". Petterson gewann diese gegen Milzbrand sehr wirksamen „Endolysine" aus den Leukozyten durch Gefrieren. Zusatz von Immunserum verstärkte ihre Wirkung nicht.

Gruber und Futaki haben, wie Much[1] schreibt, erwiesen, daß verschiedene Tierspezies verschiedene Abwehrmittel gegen Milzbrand haben. Die Leukozyten vom Huhn und vom Hunde töten die Milzbrandbazillen aktiv ab, und zwar durch gelöste Stoffe, die auch im Unterhautzellgewebe wirken und sich aus den Leukozyten in gewaltiger Menge mittels verschiedener Extraktionsmittel, vor allem Stauungslymphe, extrahieren lassen. Diese Stoffe werden nicht beim Zerfall der Leukozyten frei, sondern sind als ein Sekretionsprodukt derselben zu betrachten. „Die Huhnleukozyten sind hierbei eine fast unerschöpfliche Quelle solcher milzbrandfeindlicher Stoffe. Beim Kaninchen erfolgt die Absonderung leukozytärer Schutzstoffe erst bei künstlicher Stauung. Die Digesten der Leukozyten des gegen Milzbrand wehrlosen Meerschweinchens werden dagegen als stets völlig wirkungslos befunden. Das Verhalten der Sekretion von Schutzstoffen geht also mit der Empfänglichkeit der Tiere parallel".

Ferner fanden Gruber und Futaki, daß die Blutplättchen des Kaninchens und der Ratte bei der Gerinnung des Blutes in das Serum und bei Anwesenheit von Milzbrandbazillen auch in das Plasma lösliche Milzbrandbakteriozidine absondern. In das Normalplasma, wenn der „Reiz" der Bakterien fehlt, treten diese Stoffe nicht über, obwohl sie in den Blutplättchen schon vorhanden sind. „Die Blutplättchen des Kaninchens und der Ratte enthalten diese milzbrandfeindliche Substanz in großer Menge, die des Meerschweines und des Huhnes nicht."

Über die Abtötung der Milzbrandbazillen durch die Phagozyten des Kaninchens und Meerschweinchens, die es nur zur Umklammerung und Kontaktabtötung der Bazillen bringen, wobei der Leukozyt Stoffe absondert, die das Protoplasma der Bazillen verdauen, schreibt Much[1]: „Das ist keine Phagozytose mehr, sondern leukozytäre Bakteriozidie".

Trotz des Widerspruches zwischen den Ergebnissen der Untersuchungen v. Baumgartens, der die Milzbrandbakteriozidine nicht in den Leukozyten, sondern im Serum fand, und den anderen Autoren, die als Quelle der milzbrandfeindlichen Stoffe die Leukozyten und die Blutplättchen ansprechen, stimmen die Ergebnisse der angeführten Untersucher darin überein, daß die Milzbrandbazillen hauptsächlich durch gelöste Stoffe abgetötet werden.

---

[1] Much, Über humorale und leukozytäre Bakteriozidine. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. VIII. Hft. 7. S. 182.

c) Die bakteriziden Stoffe für die Streptokokken liefern erwiesenermaßen, für die Pneumokokken höchst wahrscheinlich, die Leukozyten, nicht das Serum.

Die von Petterson[1] angestellten Untersuchungen haben ergeben, daß Strepto- und Pneumokokken durch Leukozytenextrakte, nicht durch Serum abgetötet werden, und daß, erst wenn die Leukozyten zugrundegegangen sind und ihre „Endolysine" in die Flüssigkeit abgegeben haben, auch diese Flüssigkeit keimtötend wirkte. „Strepto- und Pneumokokkenimmunsera enthalten entweder keine bakteriziden Immunkörper, oder auch nur in der Menge, wie das entsprechende Normalserum".

Much[2] faßt das Ergebnis ausgiebiger Untersuchungen über die Abtötung der Strepto- und Pneumokokken im menschlichen Blut in folgenden Sätzen zusammen:

„Das menschliche Blutplasma besitzt gegenüber Strepto- und Pneumokokken starke bakterizide Eigenschaften. Das Serum ist fast wirkungslos.

Die Bakteriozidie hält sich tagelang.

Die Bakteriozidie des leukozytenfreien Plasmas ist ebensogroß wie die des mit Leukozyten beladenen (L-)Plasmas, auch wenn die Plasmasorten kurze Zeit nach der Blutabnahme geprüft wurden.

Scheinbar erreicht das Serum durch den Zusatz gewaschener Leukozyten nicht den Grad bakterizider Kraft wie das Plasma."

„Das Serum von Rekonvaleszenten, die eine Pneumokokken- oder Streptokokkeninfektion glücklich überstanden hatten, enthielt niemals in vitro Schutzstoffe. Ein normales L-Plasma (leukozytenhaltiges Plasma) war wirksamer als das Serum der Rekonvaleszenten, die doch sicherlich unter der Einwirkung immunisatorischer Vorgänge gestanden hatten".

Ich selbst habe in derselben Weise wie Much Bakteriozidieversuche mit Streptokokken und auch mit Pneumokokken angestellt und konnte dabei die Beobachtungen Muchs bestätigen.

Ich prüfte: 1. das Serum allein, 2. Serum und gewaschene Leukozyten (L-Serum), 3. zentrifugiertes, absolut zellfreies Plasma (Z-Plasma), 4. leukozytenhaltiges Plasma (L-Plasma) und dehnte meine Untersuchungen mit Streptokokken auch noch auf die Erythrozyten aus, indem ich 5. erythrozyten- und leukozytenhaltiges Plasma und schließlich 6. gewaschene Erythrozyten allein mit Streptokokken versetzte.

Das für die Versuche verwendete Blut stammte von gesunden Menschen und wurde teils mit (zur Gewinnung des Plasmas und der Blutkörperchen),

---

[1] Petterson. *Zentralblatt f. Bakteriologie.* 1907. Bd. 45. S. 242.

[2] Much, Über humorale und leukozitäre Bakteriozidine. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanalten.* Bd. VIII. Hft. 7. S. 192.

teils ohne (zur Gewinnung des Serums) Natriumzitrat aufgefangen. Der Natriumzitratzusatz ist, wie Much bei seinen oben angeführten Untersuchungen festgestellt hat, für derartige Versuche belanglos. Die folgende Tabelle ist das Protokoll eines am 20. September 1908 von mir angestellten Streptokokkenbakteriozidieversuches.

		Zahl der Keime nach:		
	Zahl der eingesäten Streptokokken: ∞	5 Stunden	26 Stunden	50 Stunden
1	3 ccm Serum	∞	∞	∞
2	3 ccm Serum + Leukozyten	360	4	0
3	3 ccm zentrifugiertes, zellfreies Plasma	5 440	15	0
4	3 ccm leukozytenhaltiges Plasma	50 000	132	0
5	5 ccm Plasma mit normalen Leukozyten- und doppeltem Erythrozytengehalt	300	175	∞
6	3 ccm Erythrozytenemulsion (gewasch. Erythrozyten)	4 800	30 000	∞

Die geringe Keimzahl in den Proben 2 und 5 nach Ablauf der ersten 5 Stunden ist nicht auf starke bakterizide Wirkung des Gemisches in den Röhrchen zurückzuführen, sondern durch mehr oder weniger vollkommene Gerinnung des Röhrcheninhaltes bedingt, infolge deren eine gleichmäßige Verteilung der entnommenen Probe auf die zu gießende Blutplatte unmöglich war. Besonders deutlich wurde diese Erscheinung beim zweiten Guß aus Röhrchen 5. Die hier gezählten 175 Kolonien sind sämtlich auf einem langen Gerinnsel gewachsen. Flüssigkeit enthielt dieses Röhrchen zu diesem Zeitpunkt nicht. Bei der letzten Entnahme, nach 50 Stunden, waren die Gerinnsel wieder verflüssigt, die entnommene Probe ließ sich im Blutagar wieder gleichmäßig verteilen, auf der Platte wuchsen unzählige Kolonien.

Obwohl die Versuche von Much und meine Versuche nicht mit künstlichen Leukozytenextrakten angestellt worden sind, geht auch aus ihnen unzweifelhaft hervor, daß, in einer der angesetzten Proben (im zentrifugierten, zellenfreien Plasma) sicher, in den beiden anderen (Serum-Leukozyten und leukozytenhaltigem Plasma) höchst wahrscheinlich, die Leukozyten die Kokken nicht durch Phagozytose sondern durch gelöste Stoffe, ihre Sektionsprodukte, abtöten. Das Serum allein hemmt das Wachstum der Strepto- und Pneumokokken nicht. Ihre Abtötung im leukozytenhaltigen Plasma könnte verursacht sein durch dessen Gehalt an Leukozyten oder an Fibrinogen oder durch beides. Die kokkenfeindliche Wirkung des zellfreien Plasmas könnte beruhen auf dessen Fibrinogengehalt und seinem Gehalt an Leukozytenabsonderungsprodukten, die die weißen Blutzellen noch vor ihrer Entfernung aus dem Plasma

in dasselbe abgeschieden haben. Das leukozytenhaltige Serum wirkt, da das Serum allein unwirksam ist, nur durch die Leukozyten, bzw. ihre löslichen Produkte.

Beide Plasmasorten, die zellfreie und die leukozytenhaltige sind gleich stark bakterizid.

Hieraus ziehe ich den Schluß, daß erstens die bakterizide Kraft des zellfreien Plasmas auf seinem Gehalt an gelösten Leukozytenstoffen (leukozytären Bakteriozidinen) beruht und daß zweitens die Wirkung dieser leukozytären Bakteriozidine im Plasma durch die Anwesenheit lebender Leukozyten nicht verstärkt wird, daß auch bei dieser Versuchsanordnung eine Keimvernichtung durch Phagozytose, wenn auch nur neben der leukozytären Bakteriozidie, höchst unwahrscheinlich, wenn nicht ganz auszuschließen ist. Ob die leukozytären Bakteriozidine mit dem Fibrinogen identisch sind, oder nicht, lasse ich dahingestellt. Darüber wird Much demnächst berichten.

Das übereinstimmende Ergebnis all der angeführten Untersuchungen lautet: „Die Streptokokken werden vom menschlichen Serum, normalem sowohl wie Immunserum, nicht angegriffen, dagegen sondern die Leukozyten lösliche Stoffe ab, die stark bakterizid auf die Streptokokken wirken. Für eine Vernichtung der Kokken durch Phagozytose besteht nicht die Spur einer Wahrscheinlichkeit.

d) Die Pneumokokken zeigen allem Anscheine nach beim Menschen ein ähnliches Verhalten wie die Streptokokken. Bei Tieren habe ich Abweichungen von diesem Verhalten beobachtet. Deshalb möchte ich bezüglich dieser Kokken mit einem bestimmten Urteil noch zurückhalten. Diese Abweichungen bestanden darin, daß einige Pneumokokkenstämme vom Serum, besonders stark vom Pferdeserum, abgetötet wurden. Zwischen Normal- und Immunserum zeigte sich dabei kein Unterschied. Keimtötung durch Phagozytose war auch bei diesen Stämmen nicht festzustellen. Im Gegenteil, die Anwesenheit von Leukozyten schwächte die bakterizide Serumwirkung bedeutend ab. Ob diese Widersprüche in den Ergebnissen der Untersuchungen mit Pneumokokken auf Differenzen der biologischen Eigenschaften verschiedener Pneumokokkenstämme beruhen oder auf andere Faktoren zurückzuführen sind, müssen weitere Untersuchungen lehren. Der Begriff Pneumokokken ist eben ein Sammelbegriff. Vielleicht lassen sich durch das Verhalten gegen Serum und Plasma Artverschiedenheiten feststellen.

Darin stimmen die Resultate aller Versuche überein, daß die Ab-

tötung der Pneumokokken nicht durch Phagozytose, sondern höchst wahrscheinlich durch gelöste Leukozytenstoffe, die leukozytären Bakteriozidine, vielleicht auch durch Stoffe des Serums (wenigstens beim Pferd), die humoralen Bakteriozidine, erfolgt.

c) Genau umgekehrt wie die Streptokokken verhalten sich die Typhusbazillen.

Petterson[1] fand, daß die aus den Leukozyten durch Gefrieren gewonnenen, gegen Streptokokken, Pneumokokken und Milzbrandbazillen höchst wirksamen „Endolysine" gegen Typhusbazillen (und Choleravibrionen) unwirksam sind, daß dagegen das Serum und zwar schon das Normalserum, gegen Typhusbazillen stark bakterizide Stoffe enthält. Er faßt die Ergebnisse seiner diesbezüglichen Untersuchungen in folgenden Sätzen[2] zusammen: „Bei intraperitonealer Infektion des Meerschweinchens mit Typhusbazillen wird die größte Schutzwirkung durch das Zusammenwirken von Immunserum und Leukozyten erreicht."

„Die Bakterienvernichtung ist der Wirkung der Serumbakteriolysine zuzuschreiben, auch wenn sie innerhalb der Leukozyten zustande kommt."

„Durch die Aufnahme der Bakterien durch die Leukozyten werden die empfindlichen Zellen des Körpers vor der Giftwirkung der Zerfallsprodukte derselben geschützt." (S. 123).

Much[3] schreibt über seine Befunde bei Bakteriozidieversuchen mit Typhusbazillen (u. B. coli): „Im direkten Gegensatz zu den Ergebnissen des Reagenzglasversuches mit Streptokokken und Pneumokokken stehen die von mir mit Typhusbazillen und bestimmten Koliarten erhobenen Befunde. (Es verhalten sich in dieser Beziehung nicht alle Kolistämme gleichmäßig. Überhaupt scheint der Begriff „Kolibazillen" mehr ein Sammelbegriff, unter dem kulturell ähnliche, aber biologisch vollkommen differente Arten zusammengefaßt werden, zu sein.) War dort die keimtötende Wirkung an das Plasma geknüpft, so zeigte sich hier das leukozytenhaltige Plasma gegenüber dem Serum bei weitem minderwertiger."

Much führt die Abschwächung der bakteriziden Serumwirkung durch die Leukozyten zurück entweder auf eine Verbesserung des Nährbodens durch die Leukozytenstoffe, oder auf eine möglicherweise eintretende Komplementabsorption durch diese, oder endlich auf die Phagozytose, die dann die in die Leukozyten aufgenommenen Keime vor der Wirkung des bakteriziden Serums schützen würde, also die Keime nicht vernichtet, sondern schützt.

[1] Petterson. *Zentralblatt f. Bakteriologie.* 1907. Bd. 45. S. 242.

[2] Petterson. *Zentralblatt f. Bakteriologie.* 1906. Bd. 40. S. 547.

[3] Much, Über humorale und leukozytäre Bakteriozidine. *Mitteil. a. d Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. VIII. Hft. 7. S. 192.

Die von mir selbst angestellten Bakteriozidieversuche mit Typhusbazillen lieferten ohne Ausnahme dasselbe Resultat wie die Versuche von Much. Das normale menschliche Serum wirkte stark bakterizid, das zellfreie Plasma fast ebenso stark, während die Entwicklung der Keime durch das leukozytenhaltige Serum und das leukozytenhaltige Plasma zwar während der ersten Stunden etwas aufgehalten, später aber nicht mehr gehindert wurde.

Die folgende Tabelle ist das Protokoll eines solchen Versuches vom 26. September 1908. Der Versuch ist mit Pferdeblut angestellt, das bei meinen Untersuchungen sich gegen Typhusbazillen genau ebenso verhielt wie Menschenblut. Die Versuche wurden in derselben Weise angesetzt wie die oben geschilderten Streptokokkenversuche. Die Proben mit den Erythrozyten fehlen hier. Es sind Typhusbazillen zugesetzt zu 1. reinem Serum, 2. leukozytenhaltigem Serum, 3. zentrifugiertem, zellfreiem Plasma und 4. leukozytenhaltigem Plasma.

		Zahl der Keime nach:	
	Zahl der eingesäten Typhusbazillen 20 000	5 Stunden	26 Stunden
1	5 ccm Serum	400	3 200
2	5 ccm Serum + Leukozyten	5 100	∞
3	5 ccm zentrifugiertes, zellfreies Plasma	1 800	10 000
4	5 ccm leukozytenhaltiges Plasma	50 000	∞

Die bakterizide Wirkung des zellfreien Plasmas ist nur wenig schwächer als die des reinen Serums. In vielen Versuchen war sie ihr gleich. Diese geringe und nicht immer in Erscheinung tretende Abschwächung der bakteriziden Serumwirkung im zellfreien Plasma könnte verursacht sein durch dessen Fibrinogengehalt oder den Gehalt an leukozytären Bakteriozidinen. Diese, durchaus nicht konstante Hemmung der Serumbakteriozidie durch lösliche Stoffe (Fibrinogen oder leukozytäre Bakteriozidine) ist verschwindend gering gegenüber der Hemmung der Serumbakteriozidie, die im Serum sowohl wie im Plasma durch die Gegenwart der lebenden Leukozyten verursacht wird. Durch höheren Gehalt der mit Leukozyten versetzten Flüssigkeiten an gelösten Leukozytenstoffen kann dieser Unterschied nicht verursacht sein, da bei der enormen Verschiedenheit der Wirkung des leukozytenhaltigen und des zellfreien Plasmas ein entsprechend großer Unterschied im Gehalt an solchen gelösten Leukozytenstoffen in den beiden Plasmasorten vorhanden sein müßte. Die Streptokokken- und Pneumokokkenversuche ergaben keine solche Differenz zwischen zellfreiem und leukozytenhaltigem Plasma bezüglich des Gehaltes an löslichen Leukozytenstoffen. Der Gehalt an leukozytären

Bakteriozidinen ist nach diesen Versuchen in beiden Plasmasorten wahrscheinlich gleich. Wäre der Unterschied so bedeutend, daß er das verschiedene Verhalten der Plasmasorten gegen die Typhusbazillen verursachen könnte, so wäre er wohl auch für das Verhalten der Streptokokken und Pneumokokken nicht so absolut belanglos, wie durch die oben geschilderten Versuche festgestellt ist.

Die Hemmung der Serumbakteriozidie für Typhusbazillen im leukozytenhaltigen Serum und Plasma führe ich deshalb zum weitaus größten Teil auf die Anwesenheit der Leukozytenleiber zurück, die, wie aus diesen Versuchen hervorgeht, nicht nur einen recht guten Nährboden für die eingesäten Typhuskeime abgeben, sondern auch durch den Akt der Phagozytose möglicherweise die Typhusbazillen vor der Abtötung durch das stark bakterizide Serum, bzw. Plasma durch Aufnahme in das Innere ihres Leibes schützen. Das mikroskopische Bild zeigt in solchen Fällen reichlich Typhusbazillen im Inneren der Leukozyten.

Die übereinstimmenden Ergebnisse der vorliegenden Typhusbakteriozidieversuche fasse ich dahin zusammen:

Die Typhusbazillen werden, wenigstens beim Menschen und beim Pferd, ausschließlich vom Serum abgetötet.

Durch Phagozytierung der durch das Serum abgetöteten Typhusbazillen schützen die Leukozyten die empfindlicheren Körperzellen vor den Endotoxinen der toten Typhuskeime.

f) Die Kolibazillen verhalten sich beim Menschen im wesentlichen ebenso wie die Typhusbazillen, doch zeigen einige Kolistämme Abweichungen.

g) Über das Verhalten der Staphylokokken gegenüber den keimtötenden Faktoren des Blutes äußert sich v. Baumgarten[1]: „Bei Untersuchungen über die keimtötende Wirkung von Serum und gewaschenen Leukozyten stellte sich für Staphylokokken in keinem Falle, trotz mehr oder minder reichlicher Phagozytose in allen Fällen, eine keimtötende Wirkung der Phagozyten heraus ... nicht selten wurde die bakterizide Serumwirkung durch das Hinzukommen der Phagozyten erheblich abgeschwächt".

Neufeld[2] schreibt: „Betreffs der Staphylokokken nehmen Gruber und Futaki, sowie v. Baumgarten an, daß sie im Inneren der Phago-

---

[1] v. Baumgarten, Über Hämolysine, Bakteriolysine und Opsonine. *Münchn. med. Wochenschr.* 14. Juli 1908. Nr. 28. S. 1474—1475.

[2] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. II. Hft. S. 317, 322, 359, 362—363.

zyten keineswegs geschädigt werden, sondern dort bessere Wachstumsbedingungen als in den Körperflüssigkeiten finden."

„Ob die durch Staphylokokkensera im Tierversuch hervorgerufene Phagozytose zur Abtötung der Kokken führte, ließ sich nicht erkennen und die, stets recht schwache, Schutzwirkung wurde von manchen Autoren mit Antitoxinen in Verbindung gebracht."

Wright und seine Mitarbeiter zeigten, „daß für Staphylokokken stark opsonisches Serum auf diese nicht im geringsten abtötend, ja nicht einmal entwicklungshemmend wirkte."

„Gruber und Futaki weisen jedoch darauf hin, daß man die Bedeutung der Phagozytose insofern nicht überschätzen dürfe, als dieselbe nicht bei allen Bakterienarten zur Abtötung führe. Auch Hektoen hat ebenso wie Löhlein, Neufeld und Rimpau vor unberechtigten Verallgemeinerungen gewarnt. Für die Opsoninlehre dürfte in diesem Punkt besonders das Verhalten der Staphylokokken und Tuberkelbazillen von der größten Bedeutung sein; es sind dies ja die Bakterien, mit denen Wright und seine Schüler vorwiegend gearbeitet haben. Nun ist gerade für diese beiden Bakterienarten niemals eine intrazelluläre Abtötung nachgewiesen worden; vgl. hierüber bez. der Staphylokokken v. Baumgarten, bez. der Tuberkelbazillen die Untersuchungen von Dembinski, Broden, Achard und Löper, Bartel und Neumann, Markl, Neporoshny, Löwenstein, v. Baumgarten."

„Andrerseits ist für Tuberkelbazillen ebensowenig wie für Staphylokokken nachgewiesen worden, daß ein phagozytosebeförderndes Serum im Tierkörper eine entsprechende Schutzwirkung ausübt. Man muß sich also zurzeit wohl dahin aussprechen, daß für diese beiden Bakterienarten der Beweis noch fehlt, daß hier die opsonische Serumwirkung bei der Immunität oder bei der Heilung eine Rolle spielt."

Much[1] resümiert das Ergebnis seiner Bakteriozidieversuche mit Staphylokokken wie folgt:

„Es zeigte sich, daß, wenn man L-Plasma (leukozytenhaltiges Plasma) und Serum (zellfreies Serum) von Normalen gegenüber Staphylococcus aureus vergleicht, anfangs in den ersten Stunden im Serum eine stärkere Abtötung erfolgt als im L-Plasma; dann verschwindet jedoch die Serumwirkung, und die Keime vermehren sich ins Unendliche. Ganz anders verhält sich das L-Plasma. Hier tritt nach 24 Stunden und 2 × 24 Stunden entweder eine Keimabtötung, oder eine Keimverminderung, oder doch wenigstens eine starke Wachstumshemmung ein."

---

[1] Much, Über humorale und leukozytäre Bakteriozidine. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. VIII. Hft. 7. S. 203—204, 205, 208—209.

„Ganz anders verhält sich nun das Blut von solchen Kranken, die unter der Einwirkung des Staphylococcus aureus stehen oder gestanden haben. Hier tritt in dem Serum nach mehreren Stunden nach anfänglicher Keimverminderung nicht wieder eine Keimvermehrung ein, sondern das Serum zeigt sich als außerordentlich wirksam. Ebenso wirksam zeigt sich aber auch das L-Plasma."

„Während man also das Verhalten der Staphylokokken gegenüber normalem Serum mit dem Verhalten der Strepto- und Pneumokokken in gewissem Sinne vergleichen kann, so lassen sich die Ergebnisse bei Prüfung von Immunserum mit keinem der bisher geschilderten Resultate vergleichen. Denn hier wirkt das Serum ebenso bakterizide wie das L-Plasma."

„Die Resultate wiederholten sich in derselben Weise bei den untersuchten Fällen, und zwar ist es gleichgültig, ob das Blut von Patienten stammt, die noch unter der vollen Wirkung der Staphylokokken stehen, oder ob die Krankheit schon abgeklungen ist."

„Das normale L-Plasma ist ebenso wirksam wie das L-Plasma eines Staphylokokkenkranken."

„Zwischen dem Serum also eines normalen Menschen und eines Kranken, der unter der Einwirkung des Staphylococcus aureus steht, ist ein prinzipieller Unterschied vorhanden, was die bakterizide Kraft des Serums gegenüber den Staphylokokken betrifft."

Die für ihn wahrscheinlichste Erklärung für das Verhalten der Staphylokokken bezüglich der Bakteriozidie hat Much in folgenden Sätzen niedergelegt: „Die Staphylokokken werden sowohl durch die leukozytären, wie durch die humoralen Bakteriozidine angegriffen. Vergleicht man das Verhalten von Normalserum und Normalplasma, so sieht man anfangs in beiden Flüssigkeiten eine starke Keimabnahme. Da die Staphylokokken durch beide Arten von Bakteriozidinen angegriffen werden, so ist offenbar die Wirkung jedes einzelnen für sich nicht so stark wie bei den Bakterien, die durch die ausschließliche Wirkung nur einer Bakteriozidinart vernichtet werden. So sind die im Serum vorhandenen humoralen Bakteriozidine bald verbraucht. Dagegen werden von den Leukozyten immer wieder neue Stoffe in das L-Plasma abgesondert, die den Keimen gegenüber erneute Wirksamkeit entfalten können. Für diese ganze Anschauung spricht auch, daß das zentrifugierte Plasma lange nicht so wirksam ist wie in den Streptokokkenversuchen."

„Unter der Einwirkung des Staphylococcus werden nun in vivo Immunkörper, die zu den humoralen Bakteriozidinen passen, gebildet, so daß alsdann ein Serum eines staphylokokkeninfizierten Menschen auch im Reagensglase eine ausgesprochene Bakteriozidie zeigt. Der Organismus

wird sich gegen die Staphylokokken nicht allein durch Vermehrung der leukozytären Bakteriozidine wehren." —

Dieser Schlußsatz hat vielleicht auch in anderer Hinsicht Bedeutung. Much[1] hat gefunden, daß der Staphylococcus aureus einen Stoff enthält, bzw. absondert, der das Blutplasma des Menschen und des Pferdes zur Gerinnung bringt. „Der Staphylococcus aureus enthält eine Thrombokinase, die in menschlichem (und Pferde-) Blutplasma Gerinnung hervorrufen kann. Sie ist füglich in Analogie des Namens Staphylolysin mit Staphylokinase zu bezeichnen."

„Wie ich in meiner eingangs zitierten Arbeit[2] schon erwähnte, habe ich in Gemeinschaft mit Hegler feststellen können, daß das Blut bei manchen Infektionskrankheiten eine enorm gesteigerte Gerinnungsfähigkeit besitzt. So vor allem bei Streptokokkeninfektionen, bei Staphylokokkämien, Pneumokokkämien und Koliinfektionen. . . . Vielleicht, so schloß ich damals, liegt in diesem Phänomen der Ausdruck einer Abwehrmaßregel oder einer reaktiven Tätigkeit des Organismus".

Ich selbst kann auf Grund zahlreicher eigener Untersuchungen, die ich mit zwölf verschiedenen Stämmen, teils alten Laboratoriumsstämmen, teils frischen, eben aus Eiter isolierten Stämmen, angestellt habe, Muchs Befunde bestätigen und auch auf Hammel-, Rinder- und Schweineplasma ausdehnen. Es ist hiernach wohl denkbar, daß der Organismus die eingedrungenen Staphylokokken nicht nur durch die Bakteriozidine der Leukozyten und des Immunserums zu vernichten sucht, sondern auch noch durch Gerinnungsvorgänge ihre Weiterverbreitung hindert oder sie durch Einschließen in Fibrinkapseln unschädlich macht. —

Trotz mehrerer Widersprüche in den Befunden der verschiedenen Autoren ist auch für die Staphylokokken die Vernichtung durch Phagozytose höchst unwahrscheinlich, wenn nicht ganz von der Hand zu weisen. Sie erliegen vielmehr teils den leukozytären Bakteriozidinen, teils den humoralen Bakteriozidinen des Immunserums, vielleicht wird ihre Unschädlichmachung auch durch Fibringerinnung begünstigt.

h) Der Wert der Phagozytose für die Abtötung der Tuberkelbazillen wird von allen Autoren entweder bezweifelt, oder mehr oder minder bestimmt in Abrede gestellt. Ich verweise auf die auf Seite 3 zitierten Ausführungen v. Baumgartens und auf die auf S. 11 (nach Neufeld) angeführten Äußerungen Grubers und Futakis.

---

[1] Much, Über eine Vorstufe des Fibrinfermentes in Kulturen von Staphylococcus aureus. *Biochemische Zeitschrift.* Bd. 14. Hft. 1 u. 2. S. 153 u. 154.

[2] Much, Über humorale und leukozytäre Bakteriozidine. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. VIII. Hft. 7. S. 185.

Übereinstimmend hiermit schreibt Much[1]: „Es gibt auf jeden Fall bestimmte Krankheiten, wo eine ausgesprochene Phagozytose stattfindet und doch von einer Abtötung der aufgenommenen Bakterien keine Rede sein kann. Dazu gehören die Erreger der Tuberkulose und Lepra sowie die Staphylokokken. Bei der Lepra haben viele Untersucher schon längst angenommen, daß die Leprabazillen gerade innerhalb der Leukozyten sich vermehren. Das ist also das genaue Gegenteil von Phagozytose. Wer viel mit Tuberkelbazillen gearbeitet hat und vorzüglich die Vorgänge in der Bauchhöhle des Meerschweinchens beobachten konnte, der kann sich der Ansicht kaum verschließen, daß auch dieser Erreger nicht nur nicht von den Leukozyten angegriffen, sondern vielmehr durch diese geradezu geschützt wird."

Für die Tuberkelbazillen hat demnach keiner der angeführten Untersucher im Serum oder in den Leukozyten keimtötende oder wachstumshemmende Stoffe feststellen, noch aus ihnen solche isolieren können. (Dagegen haben Deycke und Much[2] festgestellt, daß in Gehirnsubstanz eingesäte Tuberkelbazillen allmählich ihre Säurefestigkeit verlieren und — bei geeigneter Dosierung — zugrunde gehen. Sie konnten die bakteriolytische bzw. bakterizide Wirkung der Gehirnsubstanz gegenüber den Tuberkelbazillen auf das Lecithin zurückführen, das selbst in großer Menge eingesäte Tuberkelbazillen ihrer Säurefestigkeit beraubt und auflöst. Ob und inwieweit die tuberkelbazillenfeindliche Wirkung des Lecithins für die Bekämpfung der Tuberkulose im Organismus in Betracht kommt, entzieht sich noch völlig unserem Urteil.)

i) Über das Verhalten der Paratyphusbazillen gegenüber den Bakteriozidinen schreibt Neufeld[3]: „Ebenso wie bei den Strepto- und Pneumokokken, ist auch bei den Paratyphusbazillen nachgewiesen, daß sie durch normales sowie spezifisches Serum nicht abgetötet werden (Töpfer und Jaffé, Neufeld und Hüne), während sie innerhalb der Phagozyten ziemlich schnell, zum Teil unter Granulabildung aufgelöst werden; auch hier müssen wir also eine Verschiedenheit der „Endolysine" von den Serumstoffen annehmen."

Ob hier die Abtötung durch Phagozytose oder, wie Neufeld anzudeuten scheint, durch die Endolysine, die löslichen Leukozytenprodukte, bewirkt wird, läßt sich hiernach nicht mit Bestimmtheit entscheiden, doch

---

[1] Much, Immunität und Immunitätsreaktionen. Sechs Vorlesungen usw. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. IX. Hft. 1. S. 4 und 5.

[2] Deycke u. Much, Untersuchungen über endobazilläre Eiweißkörper. *Medizin. Klinik.* 1908. Nr. 40.

[3] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. II. Hft. S. 339.

ist nach der Analogie der Streptokokken und Pneumokokken die Keimtötung durch die löslichen Stoffe, die für jene nach den Ausführungen auf S. 5—8 wohl feststeht, auch für die Paratyphusbazillen höchst wahrscheinlich. Keinesfalls können nach den bisherigen Untersuchungen die Paratyphusbazillen als Typus eines durch reine Phagozytose untergehenden Bazillus betrachtet werden. Nach neueren Untersuchungen Muchs verhalten sie sich beim Menschen und bei einzelnen Tieren ganz verschieden. Beim Menschen werden sie im Gegensatze zum Pferde durch Serum abgetötet.

k) Choleravibrionen werden durch die bakteriziden Kräfte des Serums abgetötet, während Leukozytenstoffe gegen sie unwirksam sind.

Pfeiffer und Wassermann rechnen die Choleravibrionen zu den für das Serum leicht aufzulösenden Bakterien, Neufeld[1] gibt an, daß sich eine keimtötende Wirkung des Immunserums für Cholera- und Ruhrbazillen hat nachweisen lassen. Die Unwirksamkeit der durch Gefrieren aus den Leukozyten gewonnenen Extraktstoffe, der „Endolysine" hat Petterson[2] für die Choleravibrionen festgestellt.

Die Phagozytose kommt also auch für die Cholera- und Ruhrbazillen, da diese gegen die humoralen (Serum-)Bakteriozidine höchst empfindlich sind, als Abtötungsmittel nicht in Frage.

l) Die Gonokokken werden fast ausschließlich innerhalb der Leukozyten angetroffen. Der gonorrhoische Eiter, in dem die Gonokokken fast nur innerhalb der Zellen liegen, ist höchst infektiös, die in den Leukozyten liegenden Gonokokken also keineswegs abgetötet, sondern vollvirulent. Die klinische Erfahrung lehrt, daß das Wachstum der Gonokokken durch die Aufnahme derselben in die Leukozyten, durch die Phagozytose, nicht gehemmt, sondern wesentlich gefördert wird.

m) Zur Erleichterung der Übersicht stelle ich die Ergebnisse der bisherigen Ausführungen zusammen.

Milzbrandbazillen werden vielleicht durch Serum, sicher durch gelöste Stoffe aus den Leukozyten und den Blutplättchen abgetötet.

Streptokokken werden durch gelöste Leukozytenstoffe (Sekretionsprodukte) sehr stark abgetötet. Das Serum ist unwirksam. Für eine Vernichtung der Kokken durch Phagozytose besteht nicht die Spur einer Wahrscheinlichkeit.

---

[1] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. II. Hft. S. 329 u. 348.

[2] Petterson, *Zentralblatt f. Bakteriologie.* 1906. Bd. 40. S. 537.

Pneumokokken werden höchst wahrscheinlich durch gelöste Leukozytenstoffe (Sekretionsprodukte) abgetötet. Menschenserum ist unwirksam. Pferdeserum scheint stark bakterizid zu sein. Die Abtötung der Kokken durch Phagozytose ist ebenso unwahrscheinlich wie bei den Streptokokken.

Typhusbazillen werden beim Menschen und beim Pferd ausschließlich vom Serum abgetötet.

Kolibazillen verhalten sich im wesentlichen ebenso wie Typhusbazillen, doch zeigen einige Kolistämme Abweichungen.

Staphylokokken werden teils durch gelöste Leukozytenstoffe (Sekretionsprodukte), die leukozytären Bakteriozidine, teils durch die humoralen Bakteriozidine des Immunserums abgetötet. Das Normalserum ist unwirksam. Vielleicht wird ihre Unschädlichmachung auch durch Fibringerinnung begünstigt. Die Abtötung durch Phagozytose ist höchst unwahrscheinlich, wenn nicht ganz von der Hand zu weisen.

Tuberkelbazillen werden durch Phagozytose nicht abgetötet. Im Serum und in den Leukozyten sind bisher keine tuberkelbazillenfeindlichen Stoffe gefunden worden.

Paratyphusbazillen werden beim Menschen durch Serum, bei manchen Tieren durch gelöste Leukozytenstoffe (leukozytäre Bakteriozidine) abgetötet. Nichts spricht für Abtötung durch Phagozytose.

Cholera- und Ruhrbazillen werden durch Normal- und Immunserum außerordentlich rasch abgetötet. Die Phagozytose kommt als Abtötungsmittel nicht in Frage. Gegen Choleravibrionen sind Leukozytenstoffe unwirksam.

Gonokokken werden in ihrem Wachstum durch die Phagozytose nicht gehemmt.

Die Phagozytose wirkt demnach (beim Menschen):

wachstumsfördernd auf:	Gonokokken, Lepra;
erschwert bzw. verhindert die Abtötung der:	Typhusbazillen, Paratyphusbazillen, Kolibazillen;
erwiesenermaßen nicht abtötend auf:	Tuberkelbazillen, Cholerabazillen, Ruhrbazillen;
höchst wahrscheinlich nicht abtötend auf:	Streptokokken, Pneumokokken, Paratyphusbazillen, Staphylokokken;
keimtötend auf:	—

Eine Zusammenstellung der Bakterien, angeordnet entsprechend ihrer Empfindlichkeit gegen die Bakteriozidine ergibt zwanglos folgendes Bild.

Keimtötende Wirkung beim Menschen

des Serums (humorale Bakteriozidie)	auf	der gelösten Leukozytenstoffe bzw. der Leukozytenextrakte (leukozytäre Bakteriozidie)
fehlt	Streptokokken	stark
„ ?	Pneumokokken	„
stark	Paratyphusbazillen	schwach
schwach	Milzbrandbazillen	stark
„	Staphylokokken	„
stark	Kolibazillen	schwach
„	Typhusbazillen	fehlt
sehr stark	Ruhrbazillen	„
„	Cholerabazillen	„

n) Aus der Tabelle geht hervor, daß die humoralen (Serum-) Bakteriozidine und die leukozytären Bakteriozidine in ihrer keimtötenden Wirkung auf die verschiedenen Bakterien nicht parallel gehen, sondern sich vielmehr zueinander umgekehrt proportional verhalten. Ein solches Verhalten hat eine absolute Verschiedenheit der beiden Stoffe zur Voraussetzung. Diese Verschiedenheit konnten übereinstimmend alle Autoren feststellen, die darüber Untersuchungen angestellt haben.

Neufeld[1] schreibt: „Wenn die Leukozyten einigermaßen sorgfältig gewaschen sind, zeigt sich, daß ihnen kein wirksames Komplement mehr anhaftet, und nirgends ist je beobachtet worden, daß das fehlende Komplement von den Leukozyten durch Sekretion geliefert werden kann". Die leukozytären Bakteriozidine wirken demnach ohne Komplement im Gegensatz zu den humoralen, deren Wirkung, wie weiter unten angeführt werden wird, an die Gegenwart von Komplement gebunden ist.

Much[2] führt aus: „Es gelang Schneider aus Tierleukozyten durch Zusatz von Serum zu der Kochsalzextraktlösung kräftige Leukozytenextrakte zu erhalten, die hauptsächlich gegenüber Typhusbazillen geprüft wurden. Diese Stoffe sind nicht identisch mit dem im Blute kreisenden Alexin, mit den humoralen Bakteriozidinen. Sie sind Stoffe sui generis und gehören zu den antibakteriellen Schutzapparaten des Körpers. Sie

[1] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. II. Hft. S. 333.

[2] Much, Über humorale und leukozytäre Bakteriozidine. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. VIII. Hft. 7. S. 184 u. 203.

sind von den Alexinen durch Thermostabilität unterschieden und haben nichts mit der hämolytischen Wirkung des Blutes zu tun."

„Für Kolibazillen fast inaktives Serum kann durch Leukozytenzusatz nicht wieder aktiviert werden, während dies durch eine geringe Menge frischen Serums mit Leichtigkeit gelingt. . . . In den Leukozytenstoffen ist also sicher ganz etwas anderes enthalten, als in den humoralen Serumstoffen. Die leukozytären Bakteriozidine haben nichts gemeinsames mit den humoralen. Eine Abkunft der humoralen von den leukozytären ist durch diese Versuchsanordnung als unmöglich erwiesen."

Die leukozytären Bakteriozidine scheinen sich von den humoralen auch weiterhin dadurch zu unterscheiden, daß sie nicht spezifisch sind. Die bakterizide Wirkung der Leukozytenstoffe scheint beim normalen Organismus ebenso stark zu sein wie beim immunisierten, ebenso scheint die Produktionsfähigkeit der normalen Leukozyten und der Immunleukozyten gleich zu sein.

Für diese Ansicht spricht der Umstand, daß Tiere (z. B. Meerschweinchen) nach Infektion mit einem im wesentlichen nur gegen leukozytäre Bakteriozidine (Milzbrand) empfindlichen Bakterium einen in ihren Leukozyten normalerweise nicht enthaltenen milzbrandfeindlichen Stoff im Verlauf der Krankheit nicht zu bilden vermögen, sondern der Infektion erliegen.

Much[1] hält es auf Grund seiner Versuche mit Staphylokokken für wahrscheinlich, daß die leukozytären Bakteriozidine nicht spezifisch sind. „Schwierig ist die Frage: Sind bei einem infizierten Individuum die leukozytären Bakteriozidine auch spezifisch? Es ist das aus dem Reagenzglasversuch kaum möglich zu erschließen. Jedenfalls zeigt sich hier das L-Plasma (leukozytenhaltig) des Normalen stets ebenso wirksam wie das des Infizierten. Nun könnte man sagen: die Leukozyten sondern im Reagenzglase zu viel Stoffe in die Flüssigkeit ab, so daß einfach durch die Masse der sezernierten Stoffe die spezifische Wirkung des Immunplasmas nicht demonstriert werden kann. In der Tat scheint ja die Sekretionsfähigkeit der Leukozyten enorm zu sein. Es kam in unseren Versuchen mit Streptokokken ja gar nicht darauf an, ob das L-Plasma sehr leukozytenreich oder sehr leukozytenarm war. Indessen ist zu bemerken, daß auch das frisch zentrifugierte normale Plasma (zellfrei) sich von dem — hypothetischen — Immunplasma in seiner Wirksamkeit nicht unterscheidet. Und hier kann doch von einer fortwährenden Neubildung bakterienfeindlicher Leukozytenstoffe kaum die Rede sein. Die

---

[1] Much, Über humorale und leukozytäre Bakteriozidine. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. VIII. Hft. 7. S. 209.

Frage muß aber einstweilen noch als offen betrachtet werden. Mir scheint es als das Wahrscheinlichere, daß die leukozytären Bakteriozidine nicht spezifisch sind".

II.

Im Gegensatz hierzu ist bei der Serumwirkung auf die Bakterien ein, bisweilen beträchtlicher Unterschied zwischen Normal- und Immunserum festgestellt worden. In der bakteriziden Wirkung kam diese Differenz nur bei den Staphylokokken deutlich zum Ausdruck, auf die nur das Immunserum abtötend wirkt, während das Normalserum ihr Wachstum nicht aufhält. Aber auch bei Typhusbazillen findet man bedeutende Unterschiede. Solche Unterschiede treten nun in der opsonischen Wirkung der Sera (Normal- und Immunsera) in weitgehendstem Maße zutage.

Nur frisches, komplementhaltiges Normalserum befördert die Phagozytose der Bakterien. Inaktiviertes Normalserum besitzt diese Fähigkeit nicht.

Wright und Douglas[1] fanden, daß die phagozytosebefördernde Eigenschaft des Normalserums durch 10—15 Minuten langes Erhitzen fast völlig vernichtet wurde. Sie stellten ferner fest, daß „Serum, und zwar ein bei etwa 60° thermostabiler Bestandteil desselben, die entscheidende Rolle spielt. Daß das Ausbleiben der Phagozytose in den Röhrchen mit erhitztem Serum nicht etwa auf einem hemmenden Einfluß des erhitzten Serums beruht, wurde durch einen Kontrollversuch festgestellt. Dieser zeigte, daß bei der Verdünnung des frischen Serums mit inaktiviertem Serum annähernd dieselben Werte erhalten wurden, wie bei der Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung; das inaktive Serum ist also eine indifferente Flüssigkeit".

„.... Im Laufe der weiteren Untersuchungen haben sich jedoch mehr und mehr Gründe für die wohl von vornherein wahrscheinliche Annahme ergeben, daß bei der Opsoninwirkung die Komplemente des Serums eine Rolle spielen."

Daß die Opsonine etwa die gleiche Thermostabilität besitzen wie die Komplemente, geht schon aus der ersten Arbeit von Wright und Douglas hervor und ist allerseits bestätigt worden.

Sich selbst überlassen, verliert das Serum seine opsonische, ähnlich wie seine komplementäre Wirkung.

In getrocknetem Zustande läßt sich das Opsonin dagegen monatelang aufbewahren und ohne Schädigung auf 60° und selbst auf 100° erhitzen (Noguchi), ebenso das Komplement (Noguchi, Friedberger).

---

[1] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. I. Hft. S. 345, 355, 356, 357.

Eine weitgehende Parallelität zwischen Komplementgehalt und Opsoningehalt fanden Levaditi und Jumann bei Untersuchung von Ödemflüssigkeiten sowie im Kammerwasser. Das letztere enthält normalerweise keine Komplemente, dagegen treten solche in dem nach Punktion neugebildeten Kammerwasser in größerer oder geringerer Menge auf (Sweet, Römer, Schneider). Levaditi und Jumann fanden nun, daß sich das Opsonin genau entsprechend verhält, es fehlt im normalen Humor aqueus, tritt aber nach Punktion in Mengen auf, die mit dem Komplementgehalt etwa parallel gehen. Die eingehenden Versuche von Schneider (mit Typhusbazillen) bestätigen dieses interessante Verhalten vollkommen.

Bei Phosphorvergiftung verschwinden bekanntlich die Komplemente aus dem Serum, die Opsonine gleichfalls (Levaditi und Kössler).

Durch Absorption mit Hefe lassen sich Opsonin und Komplement zugleich aus einem Serum entfernen (Neufeld und Hühne, Levaditi und Jumann).

Den besten Beweis für die Beteiligung des Komplements an der Opsoninwirkung liefern aber die unabhängig voneinander angestellten Versuche von Muir und Martin, Neufeld und Hühne, Levaditi und Kössler, Dean, aus denen hervorgeht, daß bei der spezifischen Komplementablenkung durch Zusammentreffen von eiweißpräzipitierendem Antiserum mit seinem Antigen auch das Opsonin abgelenkt wird. Am eingehendsten sind die Versuche von Muir und Martin; die Autoren stellten fest, daß eine Bindung des Opsonins nicht durch spezifische Präzipitate, sondern auch durch sensibilisierte Blutkörperchen und sensibilisierte Bakterien (B. coli), und zwar gleichzeitig mit der Bindung des hämolytischen und bakteriziden Komplements erfolgt. Ferner hat Sleeswijk bei verschiedenen Kombinationen eine quantitativ parallelgehende Absorption von hämolytischem Komplement und Milzbrandopsonin nachgewiesen.

Muir und Martin haben aus ihren Versuchen zunächst nur den Schluß gezogen, daß die Opsonine Körper seien, die „zur Gruppe der Komplemente gehören". Andere Autoren haben von einer Identität zwischen Opsonin und Komplement gesprochen. Es kann aber nach den allgemein akzeptierten Vorstellungen über die Natur der Komplemente wohl kein Zweifel darüber sein, daß es sich bei der Opsoninwirkung nicht um eine ausschließliche Komplementwirkung, sondern nur um eine Mitbeteiligung von Komplement handeln kann, daß also die opsonische Wirkung frischer Sera, wie das wohl von Hühne und mir zuerst klar ausgesprochen und begründet wurde, in jedem Falle auf einem Zusammenwirken von (Normal- und Immun-)Ambozeptoren und Komplement beruht; hierdurch wird offenbar ein Lösungsprozeß eingeleitet, der sekundär die Phagozytose zur Folge hat.

Ist dies richtig, so muß sich die komplexe Konstitution des Opsonins

erweisen lassen. Dies ist in der Tat gelungen; Levaditi und Jumann, Dean, Cowie und Chapin, Meyer, Böhme haben für verschiedene Kombinationen nachgewiesen, daß inaktiviertes Serum durch Hinzufügen einer kleinen, an sich unwirksamen Menge frischen Serums reaktiviert werden kann. Auch Eggers bestätigt die Reaktivierbarkeit des normalen erhitzten Serums, wenngleich eine solche Reaktivierung, wie das ja bei dem quantitativen Verhältnis von Ambozeptor und Komplement im normalen Serum begreiflich ist, nicht in allen Fällen gelang. Nicht gelungen ist die Reaktivierung auch in Versuchen von Löhlein und Fornet und Porter.

Hiernach darf man es als erwiesen ansehen, daß das Normalserum nur in frischem Zustand opsonisch wirkt, daß inaktives Normalserum die Phagozytose nicht befördert, daß ohne Komplement das Normalserum opsonisch unwirksam ist. —

„Daß auch bei Immunsera," fährt Neufeld fort „durch ein Zusammenwirken von Ambozeptor und Komplement eine Opsoninwirkung eintreten kann, haben Neufeld und Bickel für Antierythrozytensera in quantitativen Versuchen nachgewiesen, bei denen sowohl der Gehalt an hämolytischen Ambozeptoren als auch an Zytotropinen (Träger der hitzebeständigen, ohne Komplement wirksamen Serumbestandteile des Immunserums, exakt festgestellt wurde. Es zeigte sich, daß sehr kleine, an sich unwirksame (nicht mehr tropinhaltige) Mengen von inaktviertem Serum bei Zusatz kleiner Komplementmengen lebhafte Phagozytose auslösten.

In ähnlicher Weise konnten Levaditi und Jumann eine opsonische Wirkung an Typhussera demonstrieren, wenn dieselben bis zur Unwirksamkeit verdünnt und mit verdünntem, ebenfalls an sich unwirksamem Normalserum versetzt wurden; das gleiche gelang Dean für Ruhr-, Staphylokokken- und Typhusimmunsera. Den gleichen Nachweis der komplexen Zusammensetzung konnten Caulfield für menschliche Tuberkulose-, Kämmerer für menschliche Typhussera, desgleichen Böhme für Typhus- und Koliimmunsera liefern. Bär fand, daß das an sich unwirksame Marmorek'sche Tukerkuloseserum nach Komplementzusatz deutliche Opsoninwirkung zeigte." —

Unter Bakteriotropinen versteht Neufeld[1] die erhitzten und trotzdem, also ohne Komplement phagozytosebefördernden, alias opsonisch wirkenden Immunsera. „Als Bakteriotropine bezeichnen wir spezifische thermostabile Stoffe der Immunsera, die, ohne die Bakterien sichtbar zu verändern, die Aufnahme derselben durch die Phagozyten befördern".

---

[1] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. II. Hft. S. 306.

Da normales inaktiviertes Serum auf die überwiegende Mehrzahl der Bakterien nicht phagozytosebefördernd wirkt, hält Neufeld[1] die Tropine, die thermostabilen, phagozytosebefördernden Stoffe der Immunsera für spezifisch: „Wir müssen annehmen, daß die Tropine nicht bereits im normalen Körper vorgebildet sind, sondern erst bei der Immunisierung entstehen".

Die Feststellung der phagozytosebefördernden Kraft eines Serums wird durch zwei Faktoren erschwert. Von der bakteriolytischen Wirkung des Serums sehe ich ab, denn sie kann durch Inaktivieren oder Verdünnen derselben ausgeschaltet werden.

o) Der Widerstand der Bakterien gegen die Aufnahme in die Leukozyten ist außerordentlich verschieden. Einerseits ist er abhängig von der Gattung, zu der die Bakterien gehören. Andererseits spielt die Virulenz insofern dabei eine Rolle, als avirulente Bakterien leichter phagozytiert werden als virulente.

Für die Tropine (die hitzebeständigen phagozytosebefördernden Stoffe des Immunserums) führt Neufeld[2] aus: „Die einzelnen Bakterienarten verhalten sich den Leukozyten gegenüber, sobald sie mit ihnen nur in Kochsalzlösung oder in indifferentem Normalserum zusammengebracht werden, außerordentlich verschieden. Dabei hat sich in vielen Fällen nachweisen lassen, daß sich im Tierkörper die gleichen Verschiedenheiten wie im Reagenzglasversuch zeigen, und daß insbesondere sehr oft die virulenten Stämme von den Phagozyten unberührt bleiben, während die avirulenten lebhaft aufgenommen werden. Auch in dieser Hinsicht verdanken wir Denys und seinem Schüler Marchand die grundlegenden Versuche.

„Denys und Marchand fanden beim Vergleich eines hochvirulenten und eines avirulenten Streptokokkus, daß der erstere nur bei Zusatz von spezifischem Serum phagozytiert wurde, während der letztere auch in den Kontrollpräparaten stark gefressen wurde. Dies entspricht völlig dem Verhalten im Tierkörper.

Später sind von vielen Beobachtern entsprechende Befunde mitgeteilt worden, und es ist heute allgemein anerkannt, daß der Virulenzgrad der benutzten Kulturen von größter Wichtigkeit ist.

Bei Cholera und Typhus fanden Neufeld und Hühne, daß virulente Stämme oft so starke Spontanphagozytose zeigten, daß sie zu Phagozytoseversuchen nicht verwendbar waren, während virulente Stämme in

[1] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband II. Hft. S. 313.

[2] Neufeld, ebenda. S. 311.

den Kontrollpräparaten der Phagozytose nur wenig unterlagen. Eine avirulente Cholerakultur, die zunächst ohne Serumzusatz sehr stark gefressen wurde, zeigte, nachdem sie durch Tierpassagen virulent gemacht worden war, ein ganz entgegengesetztes Verhalten. Die Virulenzschwankungen gingen jedoch nur innerhalb gewisser Grenzen mit dem Verhalten der Stämme zu den Phagozyten parallel; ähnliches ließ sich auch im Tierkörper beobachten. Weiter haben die Beziehung der Virulenz zur Phagozytose Dean, Bail und Rubritius an Typhusbazillen untersucht; eine ausgezeichnete Parallelität im Verhalten in vitro und im Körper gegenüber den Phagozyten konnte Löhlein bei zwei verschiedenen Kolistämmen beobachten. Weitere Beobachtungen über das verschiedene Verhalten virulenter und avirulenter Bakterienstämme sind von Hectoen, Rosenow u. a. mitgeteilt worden.

Eine weitere wichtige Beobachtung, die zuerst von Denys Schüler Marchand mitgeteilt wurde, betrifft das Verhalten abgetöteter Bakterien. Man hätte vielleicht erwarten können, daß abgetötete Bakterien ohne weiteres von den Phagozyten aufgenommen werden würden. Dies ist jedoch keineswegs der Fall, vielmehr setzen die durch Hitze, Alkohol, Phenol usw. abgetöteten Streptokokken, vorausgesetzt daß es sich um hochvirulente Stämme handelt, der Phagozytose denselben Widerstand entgegen wie lebende. Neufeld und Rimpau, Hectoen, Levaditi und Jumann u. a. bestätigten, daß abgetötete virulente Kokken erst nach Zusatz von Immunserum phagozytiert werden. Bei manchen Bakterienarten, insbesondere bei Tuberkelbazillen werden zum Phagozytoseversuch in der Regel abgetötete Kulturen benutzt; sogar vorher mit Karbolfuchsin gefärbte Tuberkelbazillen lassen sich nach Campbell dazu verwenden. Übrigens werden, wie ich gelegentlich beobachtete, auch Cholera- und Typhusbazillen, die mit Fuchsin oder Methylenblau vorgefärbt sind, nach Zusatz spezifischen Serums von Phagozyten aufgenommen.

Der zuletzt angeführte Versuch Marchands mit den abegetöteten Streptokokken könnte die Annahme begünstigen, daß es sich bei der Opsonierung und der Abtötung der Bakterien um zwei voneinander ganz unabhängige, absolut verschiedene Vorgänge handelt, hervorgerufen durch zwei voneinander streng geschiedene Stoffe. Für diesen Versuch trifft das zu. In corpore erfolgt aber die Abtötung der Bakterien weder durch Hitze, noch durch Alkohol, noch durch Phenol, sondern im wesentlichen durch die humoralen oder die leukozytären Bakteriozidine. Die Abtötung der Streptokokken nur durch die leukozytären Bakteriozidine. Der Versuch zeigt also nur, daß die Kokken unter der Einwirkung der Hitze, des Alkohols und des Phenols keine Einbuße an den Substanzen erlitten haben, auf denen ihre Virulenz beruht. Unter der Wirkung weniger drastischer Mittel, z. B. durch Tierpassage, wobei sie

dem Einfluß der organischen Bakteriozidine ausgesetzt sind, ändert sich die Virulenz und mit ihr die Empfindlichkeit gegen die phagozytosebefördernde Serumwirkung.

In Übereinstimmung mit dem Verhalten im Tierkörper zeigen die hochvirulenten Strepto- und Pneumokokken die ‚reinsten' Kontrollen, d. h. auch nach 2—3 stündigem Aufenthalt bei 37 ° findet sich in den Kontrollen mit Kochsalzlösung oder Normalserum so gut wie gar keine Phagozytose (Denys und Leclef und Marchand, Neufeld und Rimpau, Hectoen, Rosenow, Rüdiger u. a.), ebenso fehlt die Spontanphagozytose bei Ruhrbazillen fast völlig (Wright und Douglas, Dean, Händel), bei Typhus, Paratyphus tritt sie bisweilen deutlicher hervor, doch gelingt es meist leicht, virulente Stämme zu finden, bei denen innerhalb $1^1/_2$—2 Stunden, die Kontrollpräparate nur sehr geringe Aufnahme zeigen. Bei Cholerabazillen ist es dagegen oft schwierig, einen geeigneten Stamm zu finden; einmal zeigt sich meist stärkere Spontanphagozytose als bei den bisher genannten Mikroorganismen, sodann erschwert der rapide Zerfall, den die Vibrionen mancher Stämme zeigen, die Beobachtung der Phagozytose. Man tut daher gut, für Choleraversuche eine kürzere Beobachtungsdauer, $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden, zu wählen, während für die anderen oben genannten Bakterienarten eine $1^1/_2$—2 stündige Beobachtung empfohlen wird (Neufeld und Hühne). Als weiterer störender Umstand kommt bei den Vibrionen noch die schnelle Schädigung der Phagozyten durch das Vibrionengift hinzu. Oft wird es zweckmäßig sein, sich durch wiederholte Entnahmen in verschiedenen Zeitabständen von dem Fortschreiten des Prozesses zu überzeugen, um die richtige Entnahmezeit festzustellen.

Über die Bedeutung der Art, der die Bakterien angehören und der Virulenz der Bakterien für die Wirkung der Opsonine (der thermolabilen, phagozytosebefördernden Stoffe des Normalserums) äußert sich Neufeld[1] wie folgt: „Von großer Bedeutung ist ein in den Arbeiten von Wright und Douglas nicht berücksichtigter Umstand, nämlich die Virulenz der zum Phagozytoseversuch benutzten Bakterien. Die entscheidende Bedeutung dieses Punktes ist zuerst von Denys und Marchand bei ihren Versuchen mit Streptokokken erkannt worden, über diese und weitere Beobachtungen ist oben im Abschnitte ‚Tropine' berichtet worden. Danach hat sich, ohne daß eine absolute Parallelität in dieser Hinsicht herrscht, gezeigt, daß sehr vielfach avirulente Bakterien bereits in den Kontrollröhrchen mit Kochsalzlösung und gewaschenen Leukozyten lebhaft von den Phagozyten aufgenommen werden, während bei virulenten Stämmen die Phagozytose völlig ausbleibt oder doch sehr gering ist.

[1] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. II. Hft. S. 352—353.

Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, sich bei allen Phagozytoseversuchen zunächst von dem Verhalten der betreffenden Bakterien in Kontrollpräparaten zu überzeugen; in der Regel wird es sich empfehlen, einen Bakterienstamm ausfindig zu machen, der eine möglichst geringe Spontanphagozytose zeigt.

Nun hat sich aber weiterhin herausgestellt, daß sich auch der opsonischen Wirkung des frischen Serums gegenüber in vielen Fällen virulente Stämme ganz anders verhalten als avirulente. Insbesondere fanden Hectoen, Rüdiger, Löhlein u. a., daß avirulente Streptokokken und Pneumokokken nach Zusatz von Normalserum (von Menschen, Meerschweinchen, Kaninchen) sehr stark gefressen wurden, während virulente Stämme der Opsoninwirkung nicht unterlagen; ähnliche Differenzen fand Hectoen bei Milzbrandstämmen.

Von allgemeinem Interesse sind die Untersuchungen von Rosenow über das Verhältnis zwischen Opsonierbarkeit und Virulenz bei Pneumokokken. Rosenow fand bei einer großen Zahl frisch aus dem Blut isolierter Pneumokokken, daß diese Kulturen im Gegensatz zu avirulenten Pneumokokken sämtlich dem Opsonin gegenüber vollkommen resistent waren, sie wurden selbst nach 48stündigem Digerieren mit Serum nicht phagozytiert; dabei absorbierten sie auch kein Opsonin aus dem Serum. Durch Tierpassagen bzw. durch längeres Fortzüchten in künstlicher Kultur konnte diese Eigenschaft, etwa entsprechend den dabei erzielten Virulenzschwankungen, willkürlich geändert werden. Extrakte aus virulenten Pneumokokken enthalten nun nach Rosenow einen Stoff (‚Virulin'), der die Phagozytose von avirulenten Pneumokokken (nicht aber von Strepto- oder Staphylokokken) hemmt: die avirulenten Kokken absorbieren denselben, werden dadurch gegen das Opsonin resistent und gleichzeitig (in beschränktem Maße) virulent. Nach beendeter Extraktion absorbieren die virulenten Kokken Opsonin

Die Beobachtung von Marchand, daß auch nach Erhitzen auf 65° das Verhalten der virulenten und avirulenten Bakterien gegenüber den Leukozyten unverändert bleibt, wurde von Hectoen u. a. bestätigt."

Diese Befunde stellen die Abhängigkeit der phagozytosebefördernden Serumwirkung von den spezifischen Arteigenschaften der einzelnen Bakteriengattungen und von der Virulenz der Bakterien einwandfrei fest. Daß auch die bakterizide bzw. lytische Serumwirkung in ähnlichem Abhängigkeitsverhältnis von Virulenz und spezifischen Arteigenschaften der Bakterien steht, ist, was die Arteigenschaften anbelangt, erwiesen, und darf für die Virulenz wohl angenommen werden, wenn sie auch hier weniger in Erscheinung tritt.

Am Normalserum tritt das am deutlichsten hervor. Dasselbe Normalserum wirkt auf die verschiedenen Bakterien je nach deren biologischen

durch Art und Virulenz bedingten Eigenschaften verschieden. Ebenso wie man für die verschiedene Resistenz der einzelnen Bakterienarten gegenüber Hitze oder bekannten chemischen Körpern, z. B. Desinfektionsmitteln, die Ursache dieses differenten Verhaltens in den Eigenschaften der Bakterien zu suchen hat (auch bei der Einwirkung des Lichtes beruht die vielleicht verschiedene Wirkung der einzelnen Strahlen des Spektrums auf die Bakterien nicht auf dem verschiedenen Gehalt des Lichtes an solchen Strahlen, sondern auf der für die einzelnen Bakterienarten, vielleicht auch noch vom Grade der Virulenz abhängigen, spezifischen Empfindlichkeit gegenüber den verschiedenen Strahlen), liegt kein Grund vor, das verschiedene Verhalten der einzelnen Bakterienarten gegenüber der abtötenden oder phagozytosebefördernden Wirkung desselben Normalserums und der Normalsera überhaupt darauf zurückzuführen, daß im Normalserum eine große Zahl (etwa gar entsprechend der Zahl der Bakterienarten) verschiedener Stoffe vorgebildet vorhanden ist, von denen jeder auf das ihm zukommende Bakterium wirkt. Bei Berücksichtigung der Virulenz und der verschiedenen, den einzelnen Bakterienarten zukommenden spezifischen Eigenschaften ist, auch wenn die keimtötende und phagozytosebefördernde Wirkung des Normalserums auf einem einzigen Stoffe beruht, keine für alle Bakterien gleichartige oder gleichstarke Wirkung zu erwarten.

p) Durch die Immunisierung, bzw. im Verlauf einer Infektion, erfährt die Kraft des Serums eine Änderung, die nur gegen einige Bakterien in der bakteriziden Wirkung zum Ausdruck kommt, in der phagozytosebefördernden dagegen bei allen Bakterien festgestellt werden kann. Diese Änderung besteht darin, daß das Serum nun auch ohne Komplement spezifisch auf den infizierenden Bazillus phagozytosebefördernd wirkt und in frischem Zustand, d. h. mit Komplement, eine spezifisch gegen ihn gerichtete erhöhte keimtötende bzw. opsonische Wirkung entfaltet.

Anders ausgedrückt: Unter der Wirkung eines pathogenen Mikroorganismus bildet sich ein spezifischer Ambozeptor. Für sich allein wirkt er nur als (spezifisches) Tropin, mit Komplement zusammen wirkt er als (spezifisches) Opsonin (Immunopsonin, Neufeld) und, wenn der Bazillus gegen humorale Bakteriozidine empfindlich ist, als Bakteriozidin bzw. Lysin.

Nach v. Baumgartens[1] eingehenden vergleichenden mikroskopischen Untersuchungen besteht vollständige Übereinstimmung in den wesentlichen

[1] v. Baumgarten, Über Hämolysine, Bakteriolysine und Opsonine. *Münchner med. Wochenschr.* 14. Juli 1908. Nr. 28. S. 1474.

Punkten zwischen Hämo- und Bakteriolyse durch Serum. Die Bakteriolyse ist keine eigentliche „Auflösung der Bakterienzelle, sondern eine der Hämolyse analoge Trennung des Zellsaftes vom Zellgehäuse. Nach dem Austritt der gelösten Zellbestandteile bleibt die (den roten Blutkörperchen fehlende) eigentliche Zellmembran und der wie dieser im Wasser unlösliche, dem Blutkörperchenstroma entsprechende Protoplast plasmolytisch verändert, aber ungelöst zurück. Das schließliche spurlose Verschwinden der bakteriolysierten Bakterienleiber im lebenden Tierkörper ist ein sekundärer Vorgang, der mit der Bakteriolyse als solcher gar nichts zu tun hat."

Nach den Beobachtungen v. Baumgartens bleiben in vitro selbst im stärksten bakteriolytischen Serum die „Bakterienschatten" (entsprechend den Blutkörperchenschatten) erhalten, im lebenden Tierkörper werden diese „Zellleichen" („die Zellen sind nach vollständiger Hämolyse sicher abgestorben") aufgelöst „resorbiert".

Wegen der auch unter dem Mikroskop zu konstatierenden vollständigen Übereinstimmung zwischen Hämo- und Bakteriolyse (soweit es bei der Verschiedenheit der Zellstruktur von Erythrozyt und Bakterium möglich ist) „darf die aus dem mikroskopischen Studium der Serumhämolyse für diese gewonnene chemisch-osmologische Auffassung auch für die Serumbakteriolyse als gültig betrachtet werden". Diese Auffassung besteht darin, daß sich das Haemolysin chemisch an das Stroma des Erythrozyten bindet, dadurch eine „molekuläre Alteration" (nicht chemische Destruktion) der Hülle bedingt, deren Folge eine Änderung der Permeabilität des Stromas ist, durch die es zu einer Störung des osmotischen Gleichgewichts zwischen Blutkörpercheninhalt und umgebender Flüssigkeit kommt.

Der Grad der bakteriziden bzw. bakteriolytischen Serumwirkung hängt ab von der bakteriziden Kraft des Serums und von der Art und der Virulenz des Bakteriums, denn nur zwischen diesen beiden Faktoren spielt sich die Bakteriolyse (Bakteriozidie) ab. Bei der phagozytosebefördernden Serumwirkung spielt noch ein dritter Faktor eine Rolle, der Leukozyt. Das Resultat der opsonischen Serumwirkung setzt sich dementsprechend aus folgenden Komponenten zusammen: 1. der opsonischen Kraft des Serums, 2. der (durch Art und Virulenz bedingten) Resistenz des Bazillus gegenüber der Serumwirkung, 3. dem (nach Art und Virulenz verschiedenen) Widerstande des Bazillus gegen die Aufnahme in den Leukozyten und 4. der Aktivität (des Freßvermögens) des Leukozyten.

q) Über die Bedeutung der Aktivität der Leukozyten für die Phagozytose hat sich Metschnikoff ausgesprochen wie folgt (zitiert nach

Neufeld[1]): „Der grundlegende Unterschied ist auf die Empfindlichkeit der Leukozyten zurückzuführen; diese zeigen beim normalen Kaninchen negative, beim immunisierten positive Chemotaxis gegenüber dem betreffenden Krankheitserreger."

Doch fährt Neufeld[1] fort: „Diese Anschauung haben Denys und Leclef endgültig widerlegt. Sie brachten in vitro isolierte Leukozyten einerseits von normalen und andrerseits solche von gegen virulente Streptokokken immunisierten Kaninchen mit diesen Streptokokken und etwas Serum eines normalen Kaninchens zusammen: in beiden Fällen trat keine Phagozytose ein, ein Unterschied zwischen den Leukozyten des empfänglichen und des immunen Tieres bestand nicht. Nun fügten sie statt des Normalserums das Serum eines immunisierten Kaninchens hinzu: jetzt wurden die Kokken massenhaft von den Leukozyten gefressen, und zwar ebensogut von denen des normalen als von denen des immunisierten Tieres. Also liegt der Unterschied zwischen beiden nicht in einer Veränderung ihrer Leukozyten, sondern ihres Serums."

Mit der soeben erörterten Annahme, daß die Leukozyten ein relativ indifferenter Faktor bei der Phagozytose sind, steht die von Denys entdeckte, von Wright und Duglas für menschliches Serum bestätigte Tatsache, daß bei der Immunisierung nur das Serum, aber nicht die Leukozyten eine Veränderung erfahren, in bestem Einklange. Dieser Befund ist weiterhin von vielen anderen Autoren, so von Hektoen und Clark für Typhusrekonvaleszenten, von Fyshe, Neisser und Guerrini für mit Staphylokokken behandelte Menschen bzw. Versuchstiere bestätigt worden.

In einigen Fällen ist jedoch anscheinend ein entgegengesetztes Verhalten beobachtet worden. Löwenstein beschreibt, daß sowohl bei einem mit Tuberkulin behandelten Patienten wie bei einem gegen Tuberkulose immunisierten Kaninchen eine deutliche Veränderung der Leukozyten in dem Sinne eintrat, daß sie die erhöhte phagozytäre Fähigkeit gegenüber Tuberkelbazillen zeigten.

Worauf die Abweichung dieser beiden vereinzelt dastehenden Fälle Löwensteins von dem Gros der Resultate der zahlreichen anderen Untersucher zurückzuführen ist, bedarf noch der Aufklärung. Trotzdem darf man es im allgemeinen wohl als bewiesen ansehen, daß die Bakterien in corpore keine spezifischen Veränderungen der phagozytären Eigenschaften, der Aktivität der Leukozyten hervorrufen.

Dagegen ist eine unspezifische Beeinflussung der phagozytären Aktivität durch Bakterien und andere Faktoren festgestellt worden, worüber Neufeld[2] wie folgt berichtet: „Ferner sah Rosenow bei Pneumonikern,

[1] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. II. Hft. S. 225 u. 350.

[2] Neufeld, ebenda. S. 350.

abgesehen von der spezifischen Veränderung des Serums, auch die Aktivität der Leukozyten erhöht; dabei zeigten sich die Leukozyten auch gegen Erhitzen widerstandsfähiger als diejenigen der Kontrollpersonen. Potter und Krumwiede fanden bei Untersuchung einiger Pneumoniefälle die Aktivität der Phagozyten während der Krankheit herabgesetzt und erst gegen die Krise verstärkt. Auch von einigen anderen Autoren liegen Angaben vor, daß die Freßfähigkeit der Leukozyten im Verlaufe der Infektionskrankheiten schwanken kann; so fanden Basset Smith bei Maltafieber, Potter bei verschiedenen Affektionen eine gesteigerte Aktivität der Leukozyten. Dodds, Veitch, Dudgeon und Shallok haben mit Rücksicht auf derartige Erfahrungen vorgeschlagen, zu der Leishmannschen Methode der Indexbestimmung zurückzukehren, bei der Serum und Leukozyten des Patienten benützt werden. In allen diesen Fällen handelt es sich offenbar nicht um eine spezifische, gegen einen bestimmten Mikroorganismus gerichtete Eigenschaft der Zellen, sondern um eine Steigerung der Leistungsfähigkeit der Zellen im allgemeinen.

Das Serum von Pferden, die nach Deutschmann mit enormen Mengen von Hefen behandelt sind, übt nach Neisser und Guerini einen nicht spezifischen phagozytosebefördernden Einfluß aus, indem es, wahrscheinlich durch seinen Nucleïngehalt, auf die Leukozyten anregend wirkt."

Während also eine unspezifische, gegen alle Bakterienarten gleichmäßige Veränderung der phagozytären Aktivität im Verlauf von Krankheiten und durch chemische Stoffe erwiesen ist, kann andererseits eine spezifische Beeinflussung der Freßfähigkeit der Leukozyten als fast völlig ausgeschlossen gelten. —

Nun legten sich Wright und Douglas (zitiert nach Neufeld[1]) die Frage vor: Wirkt das Serum stimulierend auf die Phagozyten oder verändernd auf die Bakterien? Zur Entscheidung dieser Frage benutzten die Autoren die Thermolabilität der phagozytosebefördernden Stoffe des Normalserums. Sie ließen frisches menschliches Serum bei 37° auf Staphylokokken einwirken, erhitzten dann die Mischung 10 bis 15 Minuten lang auf 60° und setzten nun Leukozyten zu: bei dieser Versuchsanordnung trat starke Phagozytose ein. Wurde dagegen das Serum zunächst auf 60° erhitzt, dann die Bakterien zugesetzt (und die Mischung eventuell nochmals auf 60° erhitzt), so blieb die Phagozytose, entsprechend dem oben Gesagten, annähernd vollständig aus. Um einige Zahlen zu geben, so betrugen bei drei derartigen Versuchen die Durchschnittszahlen der von einem Leukozyten gefressenen Bakterien für das nach der Ein-

[1] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. II. Hft. S. 346—347 u. 326.

wirkung auf die Kokken erhitzte Serum 27, 33 und 30, für das vorher erhitzte 3, 4, 4. Hiernach ist es zweifellos, daß die thermolabilen Stoffe, auf denen die Phagozytose in diesen Versuchen beruhte, auf die Bakterien und nicht auf die Leukozyten gewirkt haben; denn mit den letzteren kam das Serum erst in Berührung, nachdem es durch Erhitzen unwirksam geworden war.

Wright und Douglas setzen jedoch ausführlich auseinander, daß ihre Versuche die Möglichkeit offen lassen, daß neben den auf die Bakterien wirkenden Stoffen im Serum auch noch Stimuline vorhanden sein könnten. Zur Entscheidung dieser Frage stellten sie Versuche über die Phagozytose von Karmin in aktivem und erhitztem Serum an, wobei im ersteren die Phagozytose stärker zu sein schien; ferner untersuchten sie, ob ein mit Staphylokokken abgesättigtes Serum noch phagozytosebefördernd wirkte: dies war deutlich der Fall. Wright und Douglas lassen hiernach die Frage nach dem Vorhandensein von Stimulinen neben den Opsoninen vorläufig offen.

Den entscheidenden Beweis für die Unrichtigkeit der Stimulintheorie erbrachten erst Neufeld und Rimpau durch Benutzung der inzwischen durch Ehrlich und Morgenroth geschaffenen Versuchstechnik.

Neufeld und Rimpau benutzten einen hochvirulenten Streptokokkus und ein Immunserum von Kaninchen, wovon 0,1 ccm eine Maus etwa gegen die 100000fach tödliche Dosis schützte. Der betreffende Streptokokkus wurde bei Zusatz von normalem Kaninchenserum von Leukozyten gar nicht, bei Zusatz des Immunserums dagegen so stark aufgenommen, daß die Mehrzahl der Phagozyten meist schon nach $^1/_2$ Stunde mit Kokken förmlich vollgestopft war, die im Innern der Zellen einer allmählichen Degeneration verfielen. Wurden nun zuerst die Leukozyten mit dem spezifischen Serum 20 Minuten bei 37° gehalten, alsdann abzentrifugiert, gewaschen und mit Streptokokken versetzt, so trat keine Phagozytose ein. Dagegen war die Phagozytose äußerst lebhaft, wenn umgekehrt die Streptokokken mit dem Serum digeriert, dann abzentrifugiert, nochmals mit Kochsalzlösuug gewaschen und nun mit Leukozyten zusammengebracht wurden. Das Antistreptokokkenserum wirkt also nicht stimulierend auf die Phagozyten, sondern verändernd auf die Bakterien ein.

Dieses Versuchsergebnis wurde von Löhlein für ein vom Pferde stammendes Antistreptokokkenserum bestätigt; ferner wurde die gleiche Versuchsanordnung mit demselben Ergebnis von Neuffld und Töpfer auf die thermostabilen phagozytosebefördernden Stoffe des Antierythrozytenserums, von Wright und Reid auf die des Tuberkuloseserums, von Neisser und Guerrini bei Staphylokokkenimmunserum angewandt usw. Dementsprechend können die Tropine durch Digerieren mit den betreffen-

den Bakterien aus dem Serum entfernt werden (Dean, Neufeld und Hühne u. a.).

r) Schließlich hängt das Resultat beider Serumwirkungen, der keimtötenden (lytischen) sowohl wie der phagozytosebefördernden (opsonischen) noch ab vom Komplementgehalt des Serums. Neufeld[1] gibt eine zusammenfassende Darstellung der hierüber vorliegenden Befunde: „Nimmt man an, was jetzt allgemein anerkannt wird, daß bei jeder Opsoninwirkung Komplement beteiligt ist, so ist Wrights Indexbestimmung den Methoden zu vergleichen, welche die bakterizide oder hämolytische Kraft eines Serums direkt an dem frischen, komplementhaltigen Serum messen; es kann also jede Erhöhung oder Herabsetzung des Index auf zwei ganz verschiedenen Ursachen beruhen, nämlich entweder auf einer Schwankung der opsonischen Ambozeptoren oder des Komplements. Nun wissen wir aus Tierversuchen, daß der Komplementgehalt des Serums, wenigstens was das hämolytische Komplement (nach den obigen Ausführungen ist zwischen Hämo- und Bakteriolyse kein wesentlicher Unterschied nachweisbar, so daß das über das hämolytische Gesagte auch für das bakteriolytische Komplement gelten darf) betrifft, vielfachen Schwankungen unterliegt (Lit. siehe bei Sachs, Lüdke, Moro). Chronische Eiterungen, Vergiftungen, Hungerzustände können zu Abnahme, Injektionen von Pepton, Pilokarpin usw. zu vorübergehender Steigerung des Komplements führen. Nach intravenöser Injektion von Ochsenblut sah Sachs bei Kaninchen eine 48stündige negative Phase, eine Verminderung des Komplements bis auf $^1/_3$, dann eine starke Vermehrung, schließlich Rückkehr zur Norm. Bei Menschen fand Lüdke unter gewöhnlichen Bedingungen den Komplementgehalt des Serums auch bei Tuberkulösen ziemlich konstant, Moro sah (bei Kindern) bei Tuberkulose, Erysipel, Typhus, Pneumonie Komplementvermehrung; bei Pneumonie folgte nach der Krisis ein Abfall. Ungünstig verlaufende Krankheitsfälle ergaben abnorm niedrige Werte, gelegentlich (bei Sepsis) völligen Komplementschwund."

Es läßt sich wohl vermuten, daß Komplementschwankungen öfters im Verhalten des Index ihren Ausdruck finden, und daß sich hiermit besonders manche Fälle erklären lassen, wo ohne spezifische Ursache eine Indexschwankung eintritt. Inwieweit auch bei den Veränderungen des Index bei der spezifischen Therapie und bei spontaner Besserung oder Verschlimmerung der Krankheit Komplementschwankungen beteiligt sind, können erst spezielle Untersuchungen lehren. Von anscheinend nicht-

[1] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. II. Hft. S. 374—375.

spezifischen Veränderungen des Index sei folgendes erwähnt. Simon sah bei elenden Tuberkulösen ohne spezifische Behandlung, sobald sich der Ernährungszustand hob, eine oft dauernde Erhöhung des vorher herabgesetzten Index; Amberg fand bei gut genährten Brustkindern durchschnittlich höheren Index als bei künstlicher Ernährung und schlechtem Allgemeinzustande. Wright, Simon beobachteten bei Frauen während der Menstruation sehr stark erniedrigten Index (für verschiedene Bakterienarten), Krössler und Neumann bei Schwangeren eine große Labilität des Tuberkuloseindex, ebenso Shaw bei Paralytikern einen herabgesetzten Tuberkuloseindex. Fraser, Simon u. a. sahen abnorm niedrigen Index für Tuberkelbazillen und Staphylokokken bei anderweitigen Krankheiten, bei einer ganzen Reihe verschiedenartiger Erkrankungen fand Simon ferner starke Erhöhung oder Erniedrigung des Index für Staph. citreus. Auch bei Tierexperimenten sind ähnliche Beobachtungen gemacht worden, so sah Mc Farland und L'Engle bei Kaninchen nach Injektion von Blutkörperchen oder von Hefe starke Indexerhöhung für Staphylokokken, Forster sah im Tierversuch bei eiweißarmer Kost konstant eine Indexerniedrigung auftreten. In allen derartigen Fällen liegt wohl die Möglichkeit vor, daß die konstatierten Indexschwankungen mindestens teilweise auf Komplementschwankungen beruhen könnten. Dasselbe gilt vielleicht auch für die kurzen negativen Schwankungen, die von Meakin und Wheeler, Wright u. a. bei Tuberkulösen nach geringen Muskelanstrengungen gefunden wurden, und für die länger dauernde Indexerhöhung, die Jumann umgekehrt, verbunden mit subjektivem Wohlbefinden der Patienten nach erhöhter Muskelarbeit sah; wenigstens ist die Annahme Wrights, daß hier spezifische Serumveränderungen durch „Autoinokulationen" vorliegen noch nicht sicher erwiesen. Übrigens kann nach stärkeren Anstrengungen auch bei Gesunden eine kleine „negative Schwankung" eintreten; ebenso können Gesunde nach Injektionen größerer Tuberkulinmengen einen erniedrigten Index (für Kokken) zeigen (Shaw).

Dieser, von den verschiedensten Einflüssen (intaktem, erhöhtem oder gestörtem Wohlbefinden des Individuums, Krankheit, speziell schwere Leiden, Kachexie, Medikamenten, Muskelarbeit und sogar Art der Ernährung) abhängige Komplementgehalt wird von dem „Indikator" der Opsoninwirkung, den Leukozyten, weder ausgeglichen noch im entgegengesetztem Sinne verändert, denn die Leukozyten enthalten kein Komplement.

s) Die folgenden Zeilen bringen eine vergleichende Zusammenfassung der verschiedenen Faktoren, von denen die keimtötende (bakterio- und hämolytische) und die phagozytosebefördernde (opsonische) Wirkung des Serums abhängt.

Übereinstimmendes oder einander ähnliches Verhalten der keimtötenden und der phagozytosebefördernden Serumwirkung ist für folgende Momente festgestellt worden:

1. die Komplementschwankung des Serums;

2. die Komplementablenkung bzw. Absorption;

3. die Abhängigkeit ihrer Wirkung von der nach Art und Virulenz ganz verschiedenen Resistenz der Bakterien gegen Serumwirkungen.

4. die Wirkung auf die Bakterien, nicht auf die Leukozyten;

5. die Art der Wirkung auf die Bakterien: vollständige Lösung (bis auf den übrig bleibenden „Schatten") = Abtötung; partielle Lösung (ohne sichtbare, oder die Lebensfähigkeit vernichtende Schädigung des Bakteriums bzw. Blutkörperchens) = Phagozytosebeförderung.

Diese Vorstellung von der phagozytosebefördernden Wirkungsweise des Serums entspricht der Anschauung Neufelds,[1] die dieser Autor auf Grund eigener und fremder Befunde vertritt: „Auf Grund dieser und anderer in dem Abschnitt über Zytotropine erwähnten Tatsachen habe ich die Theorie aufgestellt, daß die unmittelbare Ursache der Phagozytose in allen Fällen in einem partiellen Lösungsvorgange der Bakterienzelle (bzw. des Erythrozyten) zu suchen ist, wobei eine Diffusion von Stoffen stattfindet, die Reiz- oder Schmeckstoffe für die Phagozyten darstellen. Diese Stoffe sind jedoch von keiner vitalen Bedeutung für das Bakterium oder den Erythrozyten; daher findet eine sichtliche Schädigung desselben bei der zytotropen Serumwirkung offenbar niemals, bei der opsonischen mindestens nicht regelmäßig statt."

6. Das Entstehen spezifischer, an den hitzebeständigen Teil des Serums gebundener Eigenschaften im Verlaufe einer Infektion = Bildung eines Immunambozeptors.

Durch das Hinzukommen der Leukozyten zu Serum und Bakterium treten zwischen der keimtötenden und der phagozytoseerregenden Wirkung des Serums Differenzen zutage, die durch folgende Ursachen bedingt sind:

1. die Aktivität der Leukozyten;

2. die nach Art und Virulenz ganz verschiedene Resistenz oder Neigung der Bakterien zur Aufnahme in die Phagozyten;

3. die Verschiedenheit der Resistenz der Bakterien gegenüber der Serumwirkung hat zur Folge, daß die Kraft des Serums bei den wenig resistenten zur vollständigen Lösung (Abtötung), und bei kürzerer Einwirkung zur partiellen Lösung (Phagozytosebeförderung) ausreicht, bei den resistenten dagegen nur zur partiellen Lösung.

---

[1] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. II. Hft. S. 360.

Dementsprechend ist die phagozytosebefördernde Serumwirkung umfassender als die keimtötende.

Im Einklang hiermit stehen folgende Ausführungen Neufelds:[1] „Ebenso wirkt frisches Normalserum auf Staphylokokken und Micrococcus melitensis sehr stark opsonisch (Wright und Douglas), aber gar nicht bakterizid (Wright und Windsor), das gleiche beobachtet man bei Paratyphusbazillen, bei avirulenten Streptokokken und Pneumokokken usw.“ ... „Hieraus geht hervor, daß die opsonierende Wirkung des Normalserums umfassender ist als die direkt bakterizide Wirkung.... Mit Recht heben Wright und seine Schüler hervor, daß die Opsoninwirkung der Normalsera weit umfassender ist und sich auf weit zahlreichere Mikroorganismen erstreckt, als die direkt bakterizide Serumwirkung.“

Eine weitere Folge der Verschiedenheit der Resistenz der Bakterien besteht darin, daß dem spezifischen Ambozeptor allein nur die Fähigkeit zur unvollständigen, partiellen Lösung, zur Phagozytosebeförderung zukommt, daß er nur als Opsonin, nach Neufeld als „Tropin“ wirkt. Zur vollständigen Lösung, zur Abtötung bedarf er der Mitwirkung des Komplementes. Ist er auch hierzu noch zu schwach, oder hat er es mit Bakterien zu tun, die gegen die Einwirkung des Serums sehr resistent sind, oder der Aufnahme in die Leukozyten einen starken Widerstand entgegensetzen, so vermag er nur mit dem Komplement zusammen eine spezifische, für den betreffenden Mikroorganismus gegenüber anderen Bakterien erhöhte phagozytosebefördernde Wirkung auszuüben (er wirkt dann nach Neufeld als Immunopsonin).

t) Die vorstehenden Ausführungen ergeben, daß die phagozytosebefördernde und die keimtötende Wirkung des Serums nicht miteinander parallel gehen können, auch dann nicht, wenn sie nur zwei verschiedene Wirkungsäußerungen derselben im Serum enthaltenen Substanz oder Kraft darstellen.

Trotzdem schreibt Neufeld[2]: „Demgegenüber müssen wir uns gegenwärtig halten, daß die Opsonine, wenn wir ihnen auch die gleiche komplexe Konstitution wie den Lysinen zuschreiben müssen, dennoch keineswegs mit den Bakteriolysinen identifiziert werden dürfen, wie das noch neuerdings seitens v. Baumgartens geschieht. Das geht schon aus den oben erwähnten Versuchen von

---

[1] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. II. Hft. S. 335, 348 u. 361.

[2] Neufeld, ebenda. S. 359 u. 335.

Wright und seinen Mitarbeitern hervor, wonach das für Staphylokokken, Pestbazillen und den Erreger des Maltafiebers stark opsonische Serum auf diese Bakterien nicht im geringsten abtötend, ja nicht einmal entwicklungshemmend wirkt. Ebenso wies Hectoen darauf hin, daß Milzbrandbazillen, Strepto- und Pneumokokken in einem stark opsonischen Serum ungehemmt wachsen, und entsprechende Fälle sind vielfach gefunden worden; ich erinnere an die starke opsonische Wirkung des Normalserums bei Paratyphus (Meyer u. a.) bei gänzlichem Fehlen bakterizider Wirkung" (Töpfer und Jaffé, Neufeld und Hühne).

Die hier von Neufeld aufgezählten Tatsachen können nach den vorherigen Ausführungen nicht mehr als Stütze für eine Wesensverschiedenheit zwischen „Lysinen" und „Opsoninen" angesehen werden. Doch hat Neufeld die Richtigkeit der von ihm vertretenen Anschauung weiterhin noch durch das Experiment darzutun versucht: „In vivo wurden Blutkörperchen, die unter dem Einfluß eines bakteriellen Hämolysins stark in Lösung begriffen waren, nicht phagozytiert (Neufeld), dagegen aufs lebhafteste solche, die mit bestimmten, sehr kleinen („unterlytischen") Mengen von hämolytischem Ambozeptor und Komplement beladen waren; diese zeigten wiederum gar keine Andeutung von Hämolyse, auch nicht bei längerem Stehen" (Neufeld und Bickel).

Der zweite Teil dieses Beweises spricht sehr zugunsten der Auffassung der phagozytosebefördernden Serumwirkung als einer „partiellen Lösung" durch die minimalen („unterlytischen") Mengen von lytischem Ambozeptor und Komplement: durch starkes Verdünnen ist das Serum (hämolytischer Ambozeptor und Komplement) soweit abgeschwächt worden, daß seine Wirkung auf die Blutkörperchen nicht mehr zur vollständigen Lösung (bis auf die übrig bleibenden „Schatten") = Abtötung ausreicht, sondern nur zu einer „partiellen" Lösung (ohne sichtbare oder die Lebensfähigkeit der Blutkörperchen vernichtende Schädigung) = Phagozytosebeförderung der Blutkörperchen (S. 33, Punkt 5).

Wenn eine Isolierung der lytischen und der opsonischen Serumwirkung als gelungen betrachtet werden soll, so darf das Serum nicht nur der lytischen, bakteriziden Fähigkeit beraubt werden, wie es im Neufeldschen Versuch unter Anwendung kleinster „unterlytischer" Serummengen geschah. Es müßte vielmehr auch gelingen, die opsonische Wirkung aus dem Serum zu entfernen ohne gleichzeitiges Verschwinden der lytischen.

Bis das gelingt, muß nach den bisher gewonnenen Erkenntnissen die eben beschriebene „isolierte" Darstellung der opsonischen Serumwirkung unter Verschwinden der lytischen Wirkung durch Neufeld und Bickel auf eine Abschwächung der Wirkungsfähigkeit des Serums zurückgeführt

werden. Sogar Neufeld[1] verleiht einmal dieser Ansicht Ausdruck: „Es gelingt oft, eine deutliche Phagozytose zu erzielen, die nur durch das Zusammenwirken kleinster Mengen von hämolytischem Ambozeptor und Komplement erklärt werden kann."

Die vorliegenden Befunde liefern demnach keinen Grund für die Annahme zweier verschiedener „Stoffe" (Lysin und Opsonin) im Serum.

Die Unterschiede zwischen lytischer (bakterizider) und opsonischer Serumwirkung finden eine ausreichende Erklärung in der Tatsache, daß die lytische (bakterizide) Serumwirkung sich nur zwischen zwei Faktoren abspielt, dem Serum und den Bakterien (Erythrozyten), während beim Vorgang der Phagozytose drei Faktoren in Wechselwirkung zueinander treten: das Serum, die Bakterien (Erythrozyten) und außerdem noch die Leukozyten.

Dementsprechend hängt die lytische (bakterizide) Serumwirkung ab von drei Momenten:

1. dem Grad der Immunität;
2. dem Komplementgehalt des Serums;
3. der (nach Art und Virulenz verschiedenen) Resistenz der Bakterien gegen die Serumwirkung.

Die opsonische (phagozytosebefördernde) Serumwirkung von fünf Momenten:

1. dem Grad der Immunität;
2. dem Komplementgehalt des Serums;
3. der (nach Art und Virulenz verschiedenen) Resistenz der Bakterien gegen die Serumwirkung;

und außerdem noch von:

4. der Aktivität der Leukozyten;
5. der (nach Art und Virulenz verschiedenen) Resistenz der Bakterien gegen die Aufnahme in die Phagozyten.

Da die beiden letzten Momente (4 und 5) nur die eine der beiden Serumwirkungen beeinflussen (die opsonische), während sie für die andere (die lytische) bedeutungslos sind, darf nicht erwartet werden, daß beide Serumwirkungen (die lytische, bakterizide und die opsonische, phagozytosebefördernde) gleichmäßig in Erscheinung treten, trotz des engen Zusammenhanges, in dem beide zueinander stehen.

Die opsonische und die lytische (bakterizide) Serumwirkung sind deshalb bis auf weiteres aufzufassen als zwei je nach Lage der Verhältnisse gleichmäßig oder verschieden in Erschei-

[1] Neufeld u. Bickel, Cytolysine und Cytotropine. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1907. Bd. 27. S. 310.

nung tretende Wirkungsäußerungen derselben Substanz (oder Kraft) im Serum.

Dieser Auffassung verleiht Much[1] in folgenden Sätzen Ausdruck: Es ist wahrscheinlich, „daß wir es bei der Opsoninwirkung mit einer Nebenwirkung der Lysine zu tun haben. Es würde sich dann nicht um eine vollkommene bakteriolytische Veränderung der Bakterienzellen handeln, sondern nur um einen abgeschwächten Grad davon, zu dem die Mitwirkung des hitzeunbeständigen Bestandteiles der Lysine vielleicht nicht nötig ist. Es kommt dabei nicht zu einer vollkommenen, sondern nur zu einer unvollkommenen, partiellen Ausschwitzung von Bakterieninhalt. Derartige ausgeschwitzte Bakterienproteïne besitzen aber ausgesprochene chemotaktische Wirksamkeit auf die Leukozyten“ (nach v. Baumgarten)

Mit der Annahme zweier verschiedener „Stoffe“ im Serum (Lysine und Opsonine), sollte man lieber so lange eine gewisse Zurückhaltung bewahren, wie noch keine zwingenden Gründe dafür vorliegen. Die Entwicklung der Serologie hat schon ein Beispiel gebracht, wo die Annahme eines „neuen“ und alsbald etikettierten „Stoffes“ und des kurz darauf entdeckten und ebenfalls prompt etikettierten „Antistoffes“ wieder zurückgenommen werden mußte, als sich bei genauerer Untersuchung dieses „neuen Stoffes“ und seines „Antistoffes“ seine Identität mit schon vorher allgemein bekannten Bakterienextrakten herausstellte. Es handelt sich hier um die von Bail beschriebenen „Aggressine“ und ihre „Antiaggressine“.

III.

u) Nachdem sich aus den vorliegenden Befunden ergeben hat, daß sich eine keimtötende Wirkung der Phagozytose bisher für keinen einzigen Bazillus hat nachweisen lassen, daß sie vielmehr bei einer Reihe von Bakterien die Abtötung erschwert bzw. verhindert, daß sie sogar wachstumsfördernd wirken kann, erscheint ihre Bedeutung für den Kampf des Organismus gegen die Bakterien in recht zweifelhaftem Lichte.

Die Anschauungen v. Baumgartens, Muchs und Pettersons über diese Frage stimmen sowohl unter sich vollkommen überein, und stehen andererseits in bestem Einklang mit den bisher gewonnenen Erkenntnissen, daß kein Grund vorliegt, ihre Richtigkeit nicht anzuerkennen.

Aus Muchs[2] Schriften führe ich an: „Eine einheitliche Auffassung über die Rolle, die den einzelnen Abwehrmaßregeln zukommt, hat man

---

[1] Much, Immunität und Immunitätsreaktionen. Sechs Vorlesungen usw. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. IX. Hft. 1. S. 17.

[1] Much, Vortrag über Opsonine und Aggressine. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd XII. 1908. S. 93. — Immunität und Immunitätsreaktionen. Sechs Vorlesungen usw. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. IX. Hft. 1. S. 5.

sich noch nicht bilden können. Wahrscheinlich ist der Organismus den Bakterien gegenüber nicht auf ein und dieselbe Abwehrmaßregel angewiesen, sondern bedient sich gegen verschiedene Bakterien auch verschiedener Waffen. Und das nicht wahllos. Sondern gegen einen bestimmten Erreger wird eine ganz bestimmte Abwehrmaßregel gebraucht. Indessen scheint der Phagozytose die geringste Rolle zuzufallen, wenn ihr überhaupt eine zuerkannt werden muß.

Ich halte deshalb mit v. Baumgarten die Phagozytoselehre Metschnikoffs für einen Irrtum. Eine Waffe im Kampfe des Körpers gegen die eingedrungenen Mikroorganismen ist also wahrscheinlich die Phagozytose nicht. Aber sie kann dennoch benutzt werden als ein Signal, durch das wir von dem Ausbruche eines Kampfes unterrichtet werden.

Sie werden mich fragen: Wozu ist denn die Phagozytose eigentlich nutze? Die Antwort lautet: In vielen Fällen, z. B. gegenüber Tuberkelbazillen, Leprabazillen usw. scheint sie überhaupt keinen Nutzen zu haben, im Gegenteil für den Organismus schädlich zu sein (das bedeutet höchstens einen Nutzen für das Bakterium). Bei anderen Krankheitserregern scheinen die Leukozyten die Aufgabe zu erfüllen, die schon vorher (durch bakterizide und ähnliche Stoffe) abgetöteten oder in ihren Lebenseigenschaften stark geschädigten Bakterien aus dem Kreislaufe zu entfernen und ihre Leibesreste zu verzehren, zu verbrennen. v. Baumgarten gibt dieser Ansicht in seiner treffenden Art mit den Worten Ausdruck: Die Leukozyten sind nicht die Helden des Tages, sondern die Hyänen des Schlachtfeldes."

Das Urteil Pettersons[1] lautet: „Durch die Aufnahme der Bakterien durch die Leukozyten werden die empfindlicheren Zellen des Körpers vor der Giftwirkung der Zerfallsprodukte derselben geschützt."

Einen ähnlichen Standpunkt nimmt Neufeld[2] ein: „Man darf vielleicht auch die Vorstellung vertreten, daß eine Wegschaffung der eingedrungenen Bakterien durch die Phagozyten insofern besonders zweckmäßig erscheint, als damit nach der Ansicht vieler Autoren (Metschnikoff, Besredka, Petterson, Flexner u. a.) gleichzeitig eine Entgiftung der Bakterienkörper, mindestens aber wohl eine erheblich verlangsamte Resorption der Giftstoffe vorhanden ist."

Durch die Phagozytose wird demnach vielleicht eine Überschwemmung des Organismus mit bakteriellen Giften, speziell wohl den Endotoxinen, verhindert oder wenigstens hintangehalten. Dagegen hat sich eine keimtötende Wirkung der Phagozytose nicht feststellen

---

[1] Petterson, *Zentralblatt f. Bakteriologie.* 1906. Bd. 40. S. 547.

[2] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. II. Hft. S. 362.

lassen. Sie erschwert oder verhindert vielmehr bei einer Reihe von Bakterien die Abtötung und kann sogar wachstumsfördernd wirken.

v) Diese Bewertung der Phagozytose hat dazu geführt, in der opsonischen Wirkung eines Serums nicht mehr den direkten Ausdruck für den Grad der Immunität zu sehen.

In diesem Sinne äußert sich Neufeld[1]: „Es ist für Tuberkelbazillen ebensowenig wie für Staphylokokken nachgewiesen worden, daß ein phagozytosebeförderndes Serum im Tierkörper eine entsprechende Schutzwirkung ausübt. Man muß sich also zurzeit wohl dahin aussprechen, daß für diese beiden Bakterienarten der Beweis noch fehlt, daß hier die opsonische Serumwirkung bei der Immunität oder bei der Heilung eine Rolle spielt.

Bereits oben wurde dargelegt, daß für diejenigen Krankheiten, bei denen die Opsoninbestimmung am meisten Anwendung gefunden hat, nämlich für die Tuberkulose und die Staphylokokkenkrankheiten, bisher ein sicherer Beweis nicht geliefert ist, daß hier die opsonische Serumwirkung überhaupt in direkter Beziehung zur Immunität bzw. zu Heilungsvorgängen steht.

Ich habe daher kürzlich die Ansicht vertreten, es sei ‚das Auftreten von Opsoninen bei der spezifischen Behandlung mit Tuberkulin und mit abgetöteten Staphylokokken vorläufig nur in dem Sinne zu verwerten, daß wir daraus, ähnlich wie aus dem Auftreten von Agglutininen, auf das Vorhandensein spezifischer Reaktionsprozesse im Organismus überhaupt schließen, ohne jedoch mit Sicherheit in den Opsoninen die Immunkörper zu sehen, die unmittelbar den Heilungsprozeß hervorrufen, oder gar anzunehmen, daß die Menge derselben ein direkter Ausdruck für den Grad der erzielten Immunität ist.‘

Daß eine strenge Parallelität zwischen der Höhe des Index und der erzielten Immunität bestehen sollte, ist von vornherein unwahrscheinlich, da wir auch bei andern Antikörpern, deren Bedeutung für die Immunität durchsichtiger ist, als die der Opsonine, keine derartige Parallelität finden, und da es einleuchtet, daß die Menge der gerade im Blute frei zirkulierenden Antistoffe nicht der Summe der Abwehrkräfte, über die der Organismus verfügt, zu entsprechen braucht. Wright und seine Anhänger glauben, daß aus der Herabsetzung des Index während der ‚negativen Phase‘ eo ipso die größere Empfänglichkeit des betreffenden Organismus während dieser Zeit hervorgeht. Mit Recht heben Pfeiffer und Friedberger hervor, daß hierfür kein Beweis vorliegt; sie fanden in Tier-

[1] Neufeld, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. II. Ergänzungsband. II. Hft. S. 363, 372 u. 373.

versuchen sogar kurz nach der Inokulation, wie sie erfahrungsgemäß zu einer negativen Phase führt, deutlich erhöhte Resistenz.

Wichtiger ist die von der Wrightschen Schule allgemein angenommene Auffassung, daß eine Erhöhung des Index in der Regel mit klinischer Besserung einhergehe, eine Erniedrigung dagegen von schlechter Vorbedeutung sei. Man hat das folgerichtig auch so ausgedrückt, daß das Ziel einer spezifischen Behandlung die Erhöhung des Index sei.

Es ist vor allem von Sauerbeck, ferner von Simon, Jürgens, Saathoff u. a. nachdrücklich hervorgehoben worden, daß sich aus Wrights eigenen Fällen eine durchgehende Parallelität zwischen dem Stande des Index und dem klinischen Erfolge absolut nicht erweisen läßt. Ohne einen solchen Nachweis läßt sich aber die Behauptung, daß die fortgesetzte Kontrolle des Index für eine erfolgreiche spezifische Behandlung notwendig sei, nicht aufrecht erhalten. Jürgens sagt: ‚Gerade dort, wo nach dem Verhalten der opsonischen Kurve ein Erfolg erwartet werden sollte, bleibt die Besserung manchmal aus, und in anderen Fällen tritt eine günstige Wendung im Krankheitsverlauf ein, obwohl die Vakzinetherapie den opsonischen Index nicht gerade nach Wunsch gestaltete'.“

Ein wie krasses Mißverhältnis zwischen der Höhe des opsonischen Index und dem Zustande des Kranken bestehen kann, und wie falsch eine auf die Feststellung des opsonischen Index basierte Prognosenstellung ausfallen kann, ergibt sich auch aus vielfachen Äußerungen Muchs[1]. „Wenn wir nun in vielen Fällen finden, daß der Opsoningehalt eines Kranken kurz vor dem Tode außerordentlich gesteigert ist, so spricht das gewiß an und für sich nicht gegen den Abwehrcharakter der Opsonine.“

Über den Wert der opsonischen Serumwirkung für die Bekämpfung der Krankheit fährt er fort: „Es ist bekannt, daß ein Tier an Diphtherie sterben kann, trotzdem es in seinem Blute eine große Menge Diphtherieantitoxin besitzt, durch das viele andere Tiere gegen die tödliche Minimaldosis des Diphtherietoxins erfolgreich geschützt werden können. Indessen scheint durch die Untersuchungen des einen von uns in der Tat die Abwehrnatur der Opsonine sehr in Frage gestellt. — Faßt man nun die Phagozytose und damit das opsonische Phänomen nicht als eigentliche Waffe des Organismus im Kampfe mit den Krankheitserregern auf, sondern mehr als ein Signal, durch das wir über den jeweiligen Stand des Kampfes unterrichtet werden, so ist damit immer noch die große Be-

[1] Much, Über humorale und leukozytäre Bakteriozidine. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. VIII. Hft. 7. S. 212. — Much und Zoeppritz, Opsoninuntersuchungen bei Puerperalkranken. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. VIII. Hft. 6. S. 156.

deutung der Opsonine gesichert.“ ... „Meiner Ansicht nach wird der Hauptwert bei der Beurteilung des Kampfes des Organismus gegen die bakteriellen Krankheitserreger auf die gelösten Stoffe zu legen sein, die ohne Mitbeteiligung der Phagozytose zu wirken imstande sind.“

Das Urteil über die Bedeutung des opsonischen Index muß nach diesen Ausführungen und mit Berücksichtigung der über den Wert der Phagozytose gewonnenen Erkenntnisse lauten:

Die opsonische Serumwirkung schützt vielleicht den Organismus vor einer Überschwemmung mit bakteriellen Giften.

Ihre Stärke (der opsonische Index) hat sich als Richtschnur für die Therapie nicht bewährt.

Für die Stellung der Prognose ist vor der Verwertung des opsonischen Index dringend zu warnen.

Das Abweichen des opsonischen Index von der Norm gestattet einen Schluß auf das Vorhandensein spezifischer Reaktionsprozesse im Organismus, ist also diagnostisch zu verwerten.

IV.

w) Auf Grund eigener praktischer Erfahrungen, gewonnen an reichlich 600 Opsoninbestimmungen, kann ich den Wert des opsonischen Index für die Diagnose bestätigen. Die opsonische Blutuntersuchung scheint mir, wenigstens in der in Eppendorf, in der Abteilung für experimentelle Therapie üblichen Ausführung, ein recht wertvolles Diagnostikum darzustellen.

Für die Bakterienemulsion verwenden wir eintägige Kulturen, die wir in Kochsalzlösung aufschwemmen, so daß die Flüssigkeit schwach opalesziert.

Die Leukozyten gewinnen wir aus dem Blute eines gesunden Menschen, das heißt eines solchen, der zur Zeit der Blutabnahme und längere Zeit vorher, kein Fieber hat, nicht an einer Blutkrankheit leidet, und bei dem sich keine Zeichen einer bakteriellen Erkrankung finden, auch der Verdacht auf solche nicht besteht. Wir fangen 10 ccm Blut in $1^1/_2$ ccm $10\,^0/_0$ Natriumzitratlösung steril auf. Nach 1—4 Stunden haben sich die Erythrozyten soweit zu Boden gesetzt, daß die oberen 4 ccm Plasma nur noch weiße Blutkörperchen enthalten. Diese 4 ccm werden mit der Pipette von der erythrozytenhaltigen Schicht vorsichtig abgenommen und aus diesem erythrozytenfreien Plasma die weißen Blutzellen mit der Wasserzentrifuge ausgeschleudert. Sie werden dann durch zweimaliges Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung von dem ihnen anhaftenden (Normal-) Serum befreit und in ganz wenig physiologischer Kochsalzlösung zu einer dicken, gelblichweiß, ähnlich wie Eiter aussehenden Emulsion aufgeschwemmt. Diese Emulsion enthält nur weiße Blutkörperchen und

zwar vorwiegend polynukleäre Leukozyten, daneben auch noch große und kleine einkernige weiße Blutzellen, darf aber den Anspruch erheben auf die Bezeichnung als eine ideale, reine Leukozytenemulsion.

Daß für die opsonische Untersuchung eine solche reine Leukozytenemulsion unumgänglich nötig sei, möchte ich nicht behaupten, doch halte ich es nicht für ganz ausgeschlossen, daß bei Emulsionen, in denen das Mengenverhältnis zwischen weißen und roten Blutzellen $^1/_{2000}$ beträgt, oder solchen, die überwiegend rote Blutkörperchen enthalten, die enorme Zahl der Erythrozyten die Aufnahme der Bakterien in die Phagozyten, die phagozytosebefördernde Wirkung des Serums, rein mechanisch beeinträchtigt, und daß infolgedessen derartige „Leukozytenemulsionen" einen recht ungenauen Indikator der opsonischen Serumwirkung darstellen.

Derselbe Mensch, von dem die Leukozyten genommen werden, liefert uns auch das Normalserum. Da im Eppendorfer Krankenhause täglich eine Blutentnahme zur Gewinnung der für die Opsoninuntersuchungen nötigen Reagenzien gemacht wird, ist es möglich, jedes Normalserum mit dem Normalserum des vorhergehenden und dem des auf den Tag der Abnahme folgenden Tages, also mit zwei andern, verschiedenen Normalseris zu vergleichen. Nur wenn diese beiden Vergleiche bei allen drei Seris annähernd gleiche Freßzahlen ergeben haben, wird der Index eines solchen Normalserums als „normal" angesehen. Über die Berechtigung, 24 Stunden altes Serum mit frischem zu vergleichen, wird weiter unten gesprochen werden.

Für die Gewinnung des zu untersuchenden Krankenserums genügen einige Tropfen Blut, die wir aus einer Stichwunde im Ohrlappen in das gebogene Kapillarröhrchen fließen lassen. Ergibt das Krankenserum frisch, d. h. 1—3 Stunden nach der Abnahme vom Patienten, einen normalen Index, so lassen wir es 24 Stunden bei Zimmertemperatur offen, ohne Lichtabschluß, liegen und untersuchen es dann nochmals. Ist der Index dann wieder normal, dann darf man mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß der Mikroorganismus, gegen den man das Serum geprüft hat, im Körper des betreffenden Patienten zur Zeit der Blutabnahme und kurze Zeit vorher keine pathogene Tätigkeit entfaltet hat. Wich dagegen der opsonische Index schon bei der ersten Prüfung (am frischen Serum) oder auch erst bei der zweiten (am 24 Stunden alten Serum) von der Norm ab, so darf man, von verschwindenden Ausnahmen abgesehen, mit Sicherheit annehmen, daß das betreffende Bakterium am Zustandekommen des vorliegenden Krankheitsbildes wesentlich beteiligt ist.

Mit Rücksicht auf die Differenzen, die auf individuellen Verschiedenheiten der Sera, auch der normalen Sera, beruhen, und die nicht zu vermeidenden kleinen Fehler, wird bei uns alles, was zwischen 0,8 und 1,2

liegt, als in die Norm fallend bewertet. Der Umstand, daß die Freßzahlen zweier von mir miteinander verglichener Normalsera in keinem einzigen Falle um mehr als 0,2 voneinander differierten, zeigt, daß die von uns angenommene Normalzone bei unserer Versuchstechnik reichlich bemessen ist.

Wenn wir frische Normalsera durch 24 Stunden alte Normalsera kontrollieren und umgekehrt, so gehen wir dabei von der Voraussetzung aus, daß sich der opsonische Index eines normalen Serums innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Blutabnahme nicht wesentlich ändert. Diese Voraussetzung stützt sich auf die Ergebnisse von Untersuchungen, die ich seinerzeit hierüber angestellt und über die ich vor einigen Monaten berichtet habe.[1] Einige hierher gehörende Sätze aus dieser Arbeit mögen hier Platz finden: „Ich habe 10 Normalsera frisch, d. h. spätestens 4 Stunden nach der Blutabnahme geprüft, und zwar jedesmal je zwei mit der gleichen Leukozytenaufschwemmung und der gleichen Bakterienemulsion gegen Typhus, Paratyphus B, Bakterium coli comm. und B. coli haemolyticum. In allen 5 Fällen zeigten sich die beiden miteinander verglichenen Sera gleichwertig. Am nächsten Tage prüfte ich dieselben Sera in derselben Weise wieder, nachdem sie 24 Stunden gelegen hatten, und auch diesmal waren sie gleichwertig.

Der opsonische Index dieser Normalsera war also während des 24 stündigen Liegens unverändert geblieben, oder er hatte sich möglicherweise stets in den beiden miteinander verglichenen Seris in gleichem Sinne geändert.

Um mich davon zu überzeugen, ob der Index der Normalsera während des 24 stündigen Liegens wirklich unverändert bleibt oder nur scheinbar, indem er sich in den Seris gleichmäßig ändert, wählte ich die folgende Versuchsanordnung:

Ich prüfte 30 Normalsera, die 24 Stunden gelegen hatten, und ebenso viele frische Normalsera mit den gleichen Leukozytenaufschwemmungen gegen die gleichen Bakterienemulsionen. Hierbei fand ich, daß die alten Normalsera gegenüber den frischen ausnahmslos keine Veränderung ihrer opsonischen Kraft zeigten.“

Später habe ich noch weitere 25 vergleichende Opsoninuntersuchungen mit frischen und 24 Stunden alten Normalseris vorgenommen, alle mit dem gleichen oben geschilderten Ergebnis. Bei diesen Untersuchungen habe ich mich nicht auf einige wenige Bakterien beschränkt, sondern meine Feststellungen mit den 75 Normalseris (alle von verschiedenen

[1] J. Zeissler, Die klinische Verwertbarkeit vergleichender Opsoninbestimmungen von frischem und 24 Stunden altem Serum. *Deutsches Archiv f. klinische Medizin*, Bd. 94. S. 591.

Personen) sind gemacht unter Verwendung von 30 verschiedenen Bakterienstämmen, die 14 verschiedenen Bakterienarten angehörten und zwar:

B. typhi	5 verschiedene Stämme
B. paratyphi B	
B. coli comm.	6 verschiedene Stämme
B. coli haemolyticum (Schottmüller-Much)	
B. Influenzae	
B. Florin, (sehr feines, dem Influenzabac. nahestehendes Stäbchen)	
B. Hansen (etwas größeres, dem vorigen nahestehendes Stäbchen)	
Streptococcus aus dem Darm (nicht resorbierend)	
Streptococcus erysipelatos	4 verschiedene Stämme
Streptococcus mitior	
Pneumococcus lanceolatus	3 verschiedene Stämme
Streptobacillus (aus dem Darm)	
Staphylococcus aureus	2 verschiedene Stämme
Diplococcus	2 verschiedene Stämme

Es haben also 75 verschiedene Normalsera (alle von verschiedenen Personen) gegen 14 verschiedene Bakterienarten (30 verschiedene Stämme) während der ersten 24 Stunden nach der Blutabnahme ihren opsonischen Index nicht geändert.

Über die Befunde an den Krankenseris schrieb ich damals:[1] „Anders verhielten sich die Krankensera. 85 Krankensera habe ich frisch untersucht und bekam dabei in 37 Fällen einen normalen, in 48 Fällen einen veränderten opsonischen Index. Der höchste Index betrug 2,1, der niedrigste 0,28. Von diesen 85 Seris habe ich 76 nach 24 stündigem Liegen nochmals untersucht. Nunmehr bekam ich in 24 Fällen einen normalen, in 53 Fällen einen veränderten Index, d. i. 14 % mehr als bei den frischen Seris. Hier betrug der höchste Index 2,5, der niedrigste 0,41.

Die 24 Stunden alten Sera wiesen häufiger einen veränderten Index auf, als die frischen Sera, doch ist diese Erscheinung nicht einfach dadurch zustande gekommen, daß sich der Index bei einigen der bei der ersten Prüfung normal reagierenden Sera während des 24 stündigen Liegens wesentlich änderte, während er bei den schon bei der ersten Untersuchung als krankhaft verändert gefundenen Seris auch weiterhin ebenso verändert blieb, sondern 18 Sera hatten bei der ersten Prüfung einen normalen, nach 24 stündigem Liegen einen veränderten Index. 13 Sera hatten zunächst einen veränderten, später einen normalen Index.

---

[1] J. Zeissler, Die klinische Verwertbarkeit vergleichender Opsoninbestimmungen von frischem und 24 Stunden altem Serum. *Deutsches Archiv f. klinische Medizin.* Bd. 94. S. 592—593.

Ferner stellte ich fest, um wieviel die opsonischen Indizes der frisch und nach 24 stündigem Liegen nochmals geprüften Krankensera differierten, und bei wie vielen der 76 doppelt geprüften Sera sich der opsonische Index während des 24 stündigen Liegens geändert hatte, und in welcher Richtung diese Änderung stattfand.

In 12 Seris änderte sich der Index während des Liegens nicht. In 59 Seris änderte sich der Index während der 24 Stunden und zwar war er in 28 Fällen gesunken, in 31 Fällen dagegen gestiegen. Der größte Abfall betrug 1,2, der größte Anstieg 1,7. Hieraus geht hervor, daß der opsonische Index in den von mir untersuchten Krankenseris während des 24 stündigen Liegens ebenso oft stieg, und teilweise recht hoch stieg, wie er sank.

Die Änderung des opsonischen Index des extra corpus 24 Stunden lang aufbewahrten Serums entsprach in einer Reihe von Fällen der Änderung des Index, die während derselben Zeit in dem im Körper des Kranken noch zirkulierenden Serum statthatte. In 31 Fällen habe ich den Index des frischen Serums festgestellt. Am nächsten Tag entnahm ich von demselben Kranken wieder Blut, bestimmte den Index dieses frischen Serums und verglich ihn mit dem Index, den jetzt das tags vorher entnommene, nunmehr 24 Stunden alte Serum gab. Dabei fand ich, daß sich, von einer einzigen Ausnahme abgesehen, der Index der am ersten Tage entnommenen, nach 24 stündigem Liegen am zweiten Tage geprüften Sera gegenüber dem an den frisch geprüften Seris gefundenen Index in vitro geändert hatte. Mit ebenfalls einer Ausnahme hatten die in einem Abstand von 24 Stunden entnommenen und frisch untersuchten Sera desselben Kranken in vivo verschiedene Indizes. In 11 Fällen war nun der Index des 24 Stunden alten Serums gleich dem des am zweiten Tage entnommenen und frisch untersuchten Serums desselben Patienten. Der Index der Sera hatte sich also während der 24 Stunden in vitro ebenso geändert wie in corpore. Abfall und Anstieg waren ungefähr gleich häufig.

Daß die opsonische Kraft eines Serums bei längerem Liegen abnehmen kann, der Index also sinkt, ist wohl ohne weiteres verständlich und auch von mehreren Untersuchern bei der von ihnen gewählten Versuchstechnik gefunden und beschrieben. Daß der Index dagegen steigt, ist sehr auffällig. Wenn auch durch diese Erscheinung der diagnostische Wert der Opsoninbestimmung im klinischen Betriebe nicht leidet, so ist sie doch imstande, irgendwelche prognostische Verwertbarkeit in noch zweifelhafterem Lichte erscheinen zu lassen, als uns diese bisher schon erschienen ist.

Für die Praxis ergibt sich hieraus, daß auch bei solchen Kranken, die auf dem Lande und in entlegenen Gegenden wohnen, eine opsonische

Untersuchung des Blutes vorgenommen werden kann, sofern das Serum innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Abnahme an ein Laboratorium für Opsoninuntersuchungen gelangt. Die Prüfung dieser 24 Stunden alten Sera gibt dann wahrscheinlich immer noch brauchbarere Resultate als die an frischen Seris bei einmaliger Entnahme von Serum ausgeführte Untersuchung.

Ferner hatte ich ausgeführt, daß bei zweimaliger Prüfung der Sera (frisch und nach 24 stündigem Liegen) die Sera Gesunder ohne Ausnahme bei beiden Untersuchungen normale Indizes ergaben. Die Sera Kranker gaben nur in 10% der Fälle beide Male normale Indizes. Hieraus ergibt sich für uns, daß eine Person, deren Serum einen von der Norm abweichenden Index hat, als krank zu bezeichnen ist. Ist der Index des frisch geprüften Serums normal, so empfiehlt es sich, dieses selbe Serum nach 24 stündigem Liegen nochmals zu prüfen. Ist er dann verändert, so ist die Person ebenfalls als krank zu betrachten, ist er dagegen auch bei der zweiten Prüfung normal, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß die Person gesund ist. Die Zuverlässigkeit der opsonischen Prüfung würde demnach in meinen Fällen bei zweimaliger Untersuchung desselben Serums (nur eine Blutentnahme dazu nötig) auf 90% gegen 55% bei der bisher gebräuchlichen Untersuchung nur des frischen Serums erhöht.

Nach den Ergebnissen meiner Untersuchungen, die bei allen 40 (jetzt 75) von mir geprüften Normalseris ohne Ausnahme bei beiden Prüfungen, also auch nach 24 stündigem Liegen der Sera, einen normalen opsonischen Index ergaben, und in dieser Beziehung wohl als absolut eindeutig bezeichnet werden dürfen, und die bei den Krankenseris nur in 10% der Fälle bei zweimaliger Untersuchung desselben Serums (frisch und 24 Stunden alt) beide Male normale Indizes lieferten, wo nach dem klinischen Bild ein veränderter Index zu erwarten war, halte ich es für völlig unberechtigt, die Brauchbarkeit der Opsoninuntersuchung für die Diagnose in Zweifel zu ziehen, oder gar ganz in Abrede zu stellen. Eine Untersuchungsmethode, die bei meinen Kranken in 85 Fällen nur achtmal versagte, niemals aber direkt falsche und irreführende Resultate lieferte, indem sie bei keinem einzigen der 40 (jetzt 75) normalen Sera (Gesunder) einen veränderten, als pathologisch zu bezeichnenden, also falschen Index gab, halte ich für durchaus brauchbar; ganz abgesehen von den an ca. 2000 Fällen von anderer Seite am hiesigen Krankenhause erhobenen Befunden."

In Eppendorf wenden wir jetzt stets die doppelte Serumprüfung an, wenn die Untersuchung des frischen Serums einen normalen Index ergeben hat, und wir haben in einer großen Reihe von Fällen auf diese zweite Untersuchung hin die richtige Diagnose stellen können, was uns

bei nur einmaliger Prüfung (kurz nach der Blutabnahme) in diesen Fällen nicht möglich gewesen wäre.

x) Bei der beträchtlichen Zahl meiner Opsoninuntersuchungen (über 600 Fälle) habe ich nicht den Eindruck gewonnen, daß Komplementschwankungen im Krankenserum das Resultat irgendwie erheblich beeinflußten und die praktische Anwendung der Opsoninuntersuchungen für die Diagnosestellung beeinträchtigten, obwohl wir hier stets mit unverdünntem, vollaktivem Serum arbeiten. Vielleicht werden solche Schwankungen, wenn sie einmal vorhanden sein sollten, durch das Arbeiten mit den dicken Emulsionen vermieden. Auch aus der vor kurzem erschienenen Arbeit von Wirths[1] geht nicht hervor, daß Schwankungen des Komplementgehaltes Täuschungen hervorrufen könnten. Wirths hat bei 24 Phthisikern, zum Teil recht schweren Fällen mit Kavernen und hektischem Fieber, nach der am hiesigen Institut jetzt üblichen Methode der zweimaligen Indexbestimmung (am frischen, und wenn das normal, auch noch am 24 Stunden alten Serum) die opsonischen Indizes bestimmt gegen: 1. Staphylococcus aureus; 2. Streptococcus erysipelatos; 3. Pneumococcus lanc.; 4. Mikrococcus tetragenus und 5. Bacterium influenzae und andere und berichtet über das Resultat: „Fassen wir die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen kurz zusammen, so haben wir Ausschläge des opsonischen Index für den Pneumococcus, den Streptococcus pyogenes, den Staphylococcus aureus und den Influenzabazillus; dagegen keinen Ausschlag für den Diplococcus capsulatus, den Staphylococcus albus, Tetragenus, Mikrococcus catarrhalis, Meningococcus, Pseudodiphtheriebazillus, Friedländers Pneumobazillus, Coli haemolyticum und den Bazillus subtilis. Diese kommen also für die zugehörigen Fälle nicht in Betracht.“ (Deshalb hat Wirths gegen diese Mikroorganismen auch bei nur 10, den ersten, Fällen den opsonischen Index bestimmt.) „... Anders verhält es sich mit dem Streptococcus pyogenes und dem Pneumococcus. Der Pneumococcus zeigt unter 24 Untersuchungen 18 mal einen Ausschlag, also in etwa 75%, und zwar ohne Unterschied in ganz frischen und auch weiter fortgeschrittenen Fällen.“

Wirths hat demnach bei seinen Patienten gegen eine große Reihe Bakterien niemals einen Ausschlag bekommen, während die Kranken gegen andere Bakterien mehrfach, gegen den Pneumococcus sogar in 75% reagierten. Diese Ausschläge hangen also ab von der Art der Bakterien, sie sind spezifisch. Wären die Ausschläge durch abnormen Komplementgehalt bedingt, so müßte bei den Patienten, deren Serum einen solchen

---

[1] Wirths, Opsoninuntersuchungen betreffend die Bedeutung der Mischinfektion bei der chronischen Lungentuberkulose. *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose.* 1909.

von der Norm abweichenden Komplementgehalt aufwiese, gegen alle Bakterien ein nicht spezifisch veränderter Index festgestellt werden.

Die Wirthsschen Befunde sprechen also für die strenge Spezifizität der opsonischen Ausschläge.

y) Diese Spezifizität des opsonischen Ausschlages muß etwas eingeschränkt werden, denn es hat sich herausgestellt, daß Typhusimmunsera auch gegen Paratyphus opsonisch reagieren können und umgekehrt. Ich selbst habe einen derartigen Fall beobachtet. Das ist zunächst sehr auffällig, da wir oben sahen, daß diese beiden Bakterienarten in ihrem Verhalten gegen die Bakteriozidine so bedeutende Unterschiede zeigen. Doch deutet die jedem Kliniker bekannte Erscheinung, daß ein Typhusimmunserum häufig auch Paratyphusbazillen agglutiniert und umgekehrt, darauf hin, daß der Typhus- und der Paratyphusbazillus gewisse verwandtschaftliche Merkmale zeigen. Ein derartiges Übergreifen der opsonischen Reaktion von einer Bakterienart auf eine andere, ihr in mancher Beziehung verwandte Art deutet darauf hin, daß die opsonische Reaktion gelegentlich eine Gruppenreaktion ist.

z) Wie Wirths in seiner oben erwähnten Arbeit die opsonische Reaktion benützte, um festzustellen, welche von den vielen in den Lungen und Bronchien der Phthisiker lebenden Bakterien für die Mischinfektion von Bedeutung sind, und welche nur ein harmloses Saprophytendasein führen, so konnte ich die vielumstrittene Frage der Bedeutung des B. coli für das Zustandekommen der Appendizitis und Peritonitis ihrer Lösung näher bringen (mit Kotzenberg).

Bei 8 Perityphlitis- bzw. Peritonitiskranken habe ich kurz vor bzw. kurz nach der Operation den opsonischen Index bestimmt gegen: B. coli comm., Streptococcus erysipel., Staphylococcus aureus und Pneumococcus lanc. Die Bestimmung wurde, wenn nötig, am 24 Stunden alten Serum wiederholt. Von diesen 8 Patienten ergaben Ausschläge gegen:

B. coli comm	5.
Streptococc. erysip.	4.
Staphylococc. aur.	1.
Pneumococcus lanc.	1.

Trotz der geringen Zahl der hier untersuchten Fälle ergibt sich daraus schon unzweifelhaft, daß das B. coli bei der Appendizitis und Peritonitis eine ganz bedeutende Rolle spielt, und dies um so mehr, als 3 Fälle nur gegen dieses Bakterium reagierten.

Einige weitere Beispiele dafür, wie wertvolle Dienste uns die Opsoninreaktion für die Diagnosestellung geleistet hat, entnehme ich einer vor

kurzem erschienenen Veröffentlichung Much's[1]: „Am 15. Oktober 1907 wurde eine Patientin aufgenommen, die seit dem 10. Oktober 1907 mit typhoïden Symptomen erkrankt war. Die Gruber-Widalsche Reaktion gegenüber Typhusbazillen war negativ. Typhusbazillen konnten weder aus Blut, noch aus Stuhl, Urin, Roseolen gezüchtet werden. Die opsonische Prüfung ergab einen anfangs erniedrigten, nach einigen Tagen erhöhten Index gegenüber Paratyphus B., während er sich gegenüber Typhusbazillen normal verhielt. Gruber-Widal war negativ gegenüber beiden Bakterienarten. Da die Züchtung von Bakterien aus dem Organismus des Kranken nicht gelang, die Agglutination auch im Stiche gelassen hatte, konnte nur aus dem opsonischen Index — allerdings mit aller Reserve — die Diagnose auf Paratyphus gestellt werden.

Daß diese Diagnose nicht zu kühn war, wurde bald erwiesen. Am 22. Oktober wurde ein Mädchen aufgenommen, die mit ähnlichen Erscheinungen erkrankt war. Es stellte sich heraus, daß sie bei derselben Herrschaft diente, wie die erste Patientin, und mit dieser in einem Zimmer geschlafen hatte. Das Krankheitsbild verlief ganz ähnlich (hohes Fieber, Roseolen, Milztumor). Gruber-Widal gegenüber Typhus und Paratyphusbazillen negativ. Opsonischer Index gegenüber Typhusbazillen normal, gegenüber Paratyphus B. von der Norm abweichend. Und in der Tat wurden nun aus dem Blute der Patientin Paratyphusbazillen gezüchtet.

Während die beiden Patientinnen noch in Behandlung standen, erkrankte die sie pflegende Schwester mit ähnlichen Symptomen. Auch bei ihr ergab die Untersuchung des Serums einen anormalen Index gegenüber Paratyphus B., einen normalen gegenüber Typhusbazillen. Auch hier war die Agglutination mit beiden Bakterienarten negativ. Offenbar handelte es sich bei diesem Erreger, der die drei Krankheitsbilder hervorgerufen hatte, um eine Spezies, die eine Agglutininbildung im Körper nicht, oder nur in ganz geringem Grade auslöste. Indessen war die opsonische Fähigkeit des Serums als Reagens noch fein genug, um deutliche und für die Diagnose verwertbare Resultate zu geben. —

Nun noch einen Fall aus der gynäkologischen Praxis. Eine Frau wurde am 17. November 1907 nach einem Partus mit manueller Plazentarlösung mit einer Temperatur von 40° aufgenommen. Aus dem Blute läßt sich kein Mikroorganismus züchten. Aus dem Vaginalausstriche wachsen Staphylokokken. Diagnose: Thrombosierung der Venen rechts im Parametrium. Operation: Unterbindung der rechten Vena spermatica, Exstirpation der rechten Adnexe. Bei zwei wiederholten Blutentnahmen sind wiederum keine Kulturen zu gewinnen.

---

[1] Much, Immunität und Immunitätsreaktionen. Sechs Vorlesungen usw. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. IX. Hft. 1. S. 19—21.

Am 28. November wird der opsonische Index geprüft. Gegenüber den aus dem Vaginalausstrich gewachsenen Staphylokokken sowie gegenüber Typhus- und Kolibazillen verhält er sich normal, dagegen ist er gegenüber Streptococcus erysipelatos stark erhöht.

Derselbe Befund wird am 30. November erhoben. Am 6. Dezember geht per vaginam ein Blutkoagulum ab, aus dem Stäbchen und Streptokokken gezüchtet werden. Nun wurde der opsonische Index gegenüber diesem Streptokokkenstamm, einem Laboratoriumsstreptokokkenstamm, Staphylococcus aureus und dem aus dem Blutkoagulum gezüchteten Stäbchen geprüft. Er verhielt sich gegen beide Streptokokkenstämme stark positiv, gegen alles übrige normal. Die Patientin wurde später geheilt entlassen. Mehrere Opsoninprüfungen verliefen ebenso wie die zuletzt geschilderte.

Im Blute war, wie gesagt, durch Kulturversuch nichts nachzuweisen. Die aus dem Vaginalausstrich gewachsenen Staphylokokken konnten nur irreführen. Aus den Kulturversuchen aus dem Koagulum waren auch keine Schlüsse auf die Art der Infektion zu ziehen. Wir glaubten indessen nicht fehlzugehen, wenn wir aus dem Verhalten des opsonischen Index die Diagnose auf Sepsis puerperalis, verursacht durch Streptococcus erysipelatos, stellten."

Am Schluß meiner früher erschienenen Arbeit[1] habe ich erwähnt, daß die Sera zweier Neugeborener, die noch nicht an der Mutterbrust gesogen hatten, ebenso wie die Sera ihrer Mütter (diese vor der Geburt) gegen B. coli comm. einen erhöhten Index zeigten, der wohl auf die Kolipyelitiden der Mütter zurückzuführen war. Diesen beiden Fällen möchte ich als dritten derartigen Fall von Übergreifen des Immunisierungsphänomens auf das Kind in utero einen Typhusfall anreihen. Das Serum von Mutter und Kind wurde am Tag nach der Geburt (das Kind war noch nicht an die Brust gelegt worden) untersucht und ergab als opsonischen Index gegen Typhusbazillen bei der Mutter 3,4, beim Kind 1,9. (Fall von Schottmüller.)

aa) Auf Grund dieser praktischen Erfahrungen, gewonnen an einem reichen Untersuchungsmaterial (allein 600 eigene Opsoninbestimmungen gegen im ganzen 14 verschiedene Bakterienarten bzw. 30 verschiedene Stämme, abgesehen von ca. 3000 von anderen Untersuchern hier erzielten Resultaten) halte ich die Opsoninreaktion, wenigstens in der am hiesigen Institut geübten Form, für ein wertvolles und zuverlässiges Diagnostikum.

---

[1]) J. Zeissler, Die klinische Verwertbarkeit vergleichender Opsoninbestimmungen von frischem und 24 Stunden altem Serum. *Deutsches Archiv f. klinische Medizin.* Bd. 94. S. 595.

bb) Die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit:

Die leukozytären und die humoralen Bakteriozidine sind verschiedene Stoffe. Sie verhalten sich bezüglich ihrer keimtötenden Wirkung gegen die einzelnen Bakterienarten umgekehrt proportional.

Die opsonische und die bakterizide (lytische) Wirkung des Serums sind bis auf weiteres aufzufassen als zwei, je nach Lage der Verhältnisse gleichmäßig oder verschieden in Erscheinung tretende Wirkungsäußerungen derselben Substanz (oder Kraft) im Serum.

Durch die Phagozytose wird vielleicht eine Überschwemmung des Organismus mit bakteriellen Giften verhindert oder wenigstens hintangehalten. Dagegen hat sich eine keimtötende Wirkung der Phagozytose nicht feststellen lassen. Sie erschwert oder verhindert vielmehr bei einer Reihe von Bakterien die Abtötung und kann sogar wachstumsfördernd wirken.

Die Opsoninreaktion ist für die Prognose und die Therapie nicht zu verwerten. Dagegen ist sie ein wertvolles und zuverlässiges Diagnostikum.

Für die Anregung zu dieser Arbeit und die Förderung meiner serologischen Studien spreche ich auch an dieser Stelle

Herrn Dr. Much,

dem Leiter der Abteilung für experimentelle Therapie und Oberarzt am Krankenhaus Eppendorf, meinen ergebensten Dank aus.

Besonders berücksichtigte Literatur.

v. Baumgarten, Über Hämolysine, Bakteriolysine und Opsonine. *Münchener med. Wochenschrift.* 14. Juli 1908. Nr. 28. S. 1473.

Much, Vortrag über Opsonine und Aggressine. *Jahrbücher d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. XII. 1908. S. 92—95.

Much und Zöppritz, Opsoninuntersuchungen bei Puerperalerkrankungen. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. VIII. Hft. 6. S. 155—168.

Much, Über humorale und leukozytäre Bakteriozidine. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. VIII. Heft 7. S. 171—212.

Much, Immunität und Immunitätsreaktionen. Sechs Vorlesungen für praktische Ärzte. *Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanstalten.* Bd. IX. Heft 1. S. 1—66.

Much, Über eine Vorstufe des Fibrinfermentes in Kulturen von Staphylococcus aureus. *Biochemische Zeitschrift.* 14. Bd. 1. u. 2. Heft. S. 143—155.

Deycke und Much, Untersuchungen über endobazilläre Eiweißkörper. *Medizinische Klinik.* 1908. Nr. 40.

Neufeld, Opsonine und Bakteriotropine. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.* II. Ergänzungsband. II. Heft. S. 303—389.

Neufeld und Bickel, Über Zytolysine und Zytotropine. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1907. Bd. 27. S. 310.

Petterson, *Zentralblatt für Bakteriologie.* 1905. Bd. 39. S. 402 u. 613; 1906. Bd. 40. S. 537; 1907. Bd. 45. S. 160 u. 235.

Wirths, Opsoninuntersuchungen, betreffend die Bedeutung der Mischinfektion bei der chronischen Lungentuberkulose. *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose.* 1909.

Zeissler, Die klinische Verwertbarkeit vergleichender Opsoninbestimmungen von frischem und 24 Stunden altem Serum. *Deutsches Archiv für klinische Medizin.* Bd. 94. S. 585—595.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Johannes Karl Zeissler, wurde am 19. Mai 1883 in Wechselburg als Sohn des Pfarrers K. A. H. Zeissler und seiner Ehefrau H. M. Zeissler geb. Burckhardt geboren. Er besuchte die Volksschule in Steinigtwolmsdorf, das Königl. Gymnasium zu Bautzen und das Wettiner Gymnasium zu Dresden. Seine Studien absolvierte er ausschließlich an der Universität Leipzig und bestand hier die ärztliche Vorprüfung und Prüfung. Dem praktischen Jahr genügte er zu einem Viertel an der medizinischen Klinik der Universität Leipzig, zu drei Vierteln am Krankenhause Eppendorf, Hamburg.

Sonderabdruck aus

Jahrbücher der Hamburgischen Staatskrankenanstalten.

Band XIII.